

Ursula Friedl-Nibler

DIE GENETISCHEN MARKER
GM UND INV
DER IMMUNGLOBULINE
UND DAS VORKOMMEN
IHRER IRREGULÄREN ANTI-GM-
UND ANTI-INV-ANTIKÖRPER

Diss. München
1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554013_0022

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Spann

DIE GENETISCHEN MARKER GM UND INV DER
IMMUNGLOBULINE
UND
DAS VORKOMMEN IHRER IRREGULÄREN ANTI-GM-
UND ANTI-INV-ANTIKÖRPER

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ursula Friedl - Nibler

aus

München

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Jungwirth

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Spann

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.1983

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
2	Grundstruktur , Einteilung und kurze Charakterisierung der Immunglobuline	2
2.1	Molekularer Aufbau der Immunglobuline	2
2.2	Heterogenität der Immunglobuline	6
2.2.1	Isotypische Heterogenität: Die Immunglobulinklassen und ihre Subklassen	6
2.2.2	Allotypische Heterogenität: Die genetischen Marker	11
2.2.3	Idiotypische Heterogenität: Antikörperspezifität	12
3	Die genetischen Marker Gm und Inv der Immunglobuline	14
3.1	Entdeckungsgeschichte	14
3.2	Nomenklatur	16
3.3	Molekulare Lokalisation der Gm- und Inv-Faktoren	18
3.3.1	Die Bedeutung monoklonaler Immunglobuline für die Erforschung der genetischen Marker	18
3.3.2	Die Beziehung der Gm- und Inv-Faktoren zu den Ketten der Ig-Klassen und deren Subklassen	19
3.3.3	Differenzen in der Aminosäuresequenz als molekulare Grundlage der genetischen Marker Gm und Inv und deren Non-Marker	24
3.4	Genetik der Immunglobuline sowie ihrer allotypischen Marker Gm und Inv	27
3.5	Gm- und Inv-Allotypie als Grundlage populationsgenetischer Studien	36
3.6	Entwicklungsgeschichte der Immunglobuline und ihrer genetischen Marker Gm und Inv	43
3.7	Ontogenese des Immunglobulin-Polymorphismus. Gm- und Inv-Situation beim Neugeborenen und Säugling	47
3.8	Vererbung der Gm- und Inv-Allotypie	51
3.9	Praktische Anwendungsmöglichkeiten	53

4	Weitere genetische Marker der Immunglobuline	58
4.1	Der Faktor ISf(1)	58
4.2	Das A ₂ m-System	59
4.3	Das Mm-System	62
5	Anti-Gm- und Anti-Inv-Antikörper	64
5.1	Einteilung und kurze Charakterisierung der Anti-Gm- und Anti-Inv-Antikörper	64
5.1.1	Anti-Gm-Seren	64
	1 Ragg-Seren (Rheumatoid agglutinators) = Seren vom rheumatoiden Typ	64
	2 SNagg-Seren (Sérum normal agglutinant) = Seren vom nicht rheumatoiden Typ	65
	3 Heterologe Antiseren	66
5.1.2	Anti-Inv-Seren	66
5.2	Besondere Merkmale der Anti-Allotyp-Seren	66
5.3	Ätiologie und immunologische Bedeutung	67
5.3.1	Ragg-Seren	67
5.3.2	SNagg-Seren	72
	1 Verschiedener Gm-Genotyp von Mutter und Kind	72
	2 Auftreten von SNagg-Seren als Folge von Bluttransfusionen und Gammaglobulin-Injektionen	76
	3 Bakterielle und virale Infektionen als mögliche Ursachen für das Auftreten von SNagg-Seren	78
5.3.3	Anti-Inv-Seren	79
6	Eigene Untersuchungen: Methode und Ergebnisse	82
6.1	Bestimmungsmethode von Gm , Inv , Anti-Gm und Anti-Inv	82
6.2	Eigene Ergebnisse und Diskussion	90
6.2.1	Anzahl der positiven Seren und Verteilung der einzelnen Spezifitäten	90
6.2.2	Angaben zu Titer und Reaktionsstärke	98
6.2.3	Erläuterungen zur Monospezifität oder Polyspezifität der positiven Anti-Allotyp-Seren	106

6.2.4	Das Auftreten des sog. Prozononphänomens	114
6.2.5	Anmerkungen zu Reaktionstemperatur und Reaktionszeit	116
6.2.6	Zusammenfassung	120
	Literaturangaben	123

1 EINLEITUNG

Auf dem Gebiet der forensischen Medizin hat die Serologie im Lauf der letzten Jahrzehnte eine entscheidende Bedeutung erlangt.

Eine wichtige Rolle spielen dabei die Gm- und Inv-Faktoren , deren Bestimmung vor allem im Bereich der Vaterschaftsbegutachtung und der Spurenanalyse einen festen Platz einnimmt.

Bei den Gm- und Inv-Markern handelt es sich um genetisch determinierte Immunglobulinallotypen mit antigenen Eigenschaften.

Antikörper gegen diese Allotypen sind einerseits unentbehrliche Reagentien für den Gm- und Inv-Nachweis , andererseits kann ihr Vorhandensein im Probandenserum die Gm- oder Inv-Typisierung erheblich beeinträchtigen.

Die vorliegende Arbeit bietet einen Überblick über die genetischen Marker der Immunglobuline und untersucht das Vorkommen verschiedener irregulärer Anti-Gm- und Anti-Inv-Antikörper in menschlichen Normal- und Schwangerenserum.



2 GRUNDSTRUKTUR , EINTEILUNG UND KURZE CHARAKTERISIERUNG DER IMMUNGLOBULINE

Die genetisch bedingten antigenen Strukturen des Gm- und des Inv- Systems sind auf den Immunglobulinen lokalisiert.

Bei den Immunglobulinen oder Gamma-Globulinen handelt es sich um eine Gruppe von Serumproteinen mit Antikörperaktivität. Sie werden von den Plasmazellen, sehr großen ausdifferenzierten B-Lymphozyten, als spezifische Immunantwort gegen bestimmte Antigene synthetisiert (humorale Immunität). Nach elektrophoretischer Trennung sind sie im Bereich der γ -Globulinfraktion zu finden.

2.1 MOLEKULARER AUFBAU DER IMMUNGLOBULINE

Die Aufklärung der gemeinsamen Grundstruktur aller Immunglobuline gelang PORTER (1967) sowie EDELMAN und Mitarb. (1969) durch Strukturanalysen an isolierten Myelomproteinen.

Immunglobuline sind Glykoproteine, wobei der Polypeptidanteil mit 88-96 % gegenüber dem Carbohydratanteil (4-12 %) bei weitem überwiegt.

Die Grundeinheit jedes Immunglobulinmoleküls besteht aus vier Polypeptidketten, und zwar je zwei identischen schweren Ketten (= heavy chains = H-Ketten) und zwei

identischen leichten Ketten (= light chains = L-Ketten). Diese werden durch Disulfidbrücken und nicht kovalente Bindungen zu einem dreischenkelligen Molekül verknüpft.

Die L-Ketten mit einem Molekulargewicht von etwa 23 000 sind aus durchschnittlich 214 Aminosäuren aufgebaut , die H-Ketten mit einem Molekulargewicht von annähernd 50 000 bestehen aus etwa 446 Aminosäuren.

Jede der Ketten kann in mehrere sich wiederholende Einheiten (domains) unterteilt werden (EDELMAN 1973). Diese Abschnitte sind gleich lang (ca. 110 Aminosäurereste) und werden durch Disulfidbrücken in identische Schleifen gefaltet. Es wird angenommen , daß jede dieser Einheiten von einem gemeinsamen Ur-Immunoglobulin-Gen abstammt (HILL u. Mitarb. 1966) , das ungefähr 110 Codons (330 Basenpaare) umfaßte. Durch Tandem-Genduplikation entstanden dann die längeren Polypeptidketten.

Die L-Ketten besitzen zwei solcher interner homologer Abschnitte , wobei die N-terminale Einheit durch eine überaus große Variationsmöglichkeit der Aminosäuresequenz charakterisiert ist (variabler oder V_L -Teil), während die C-terminale Periode weitgehend konstant ist (konstanter oder C_L -Teil). Die H-Kette besteht je nach Klassenzugehörigkeit aus vier bis fünf solcher

Homologieperioden , und zwar wiederum aus einem N-terminalen variablen Teil (V_H) , aber drei bis vier dem konstanten Teil angehörenden Perioden (C_H1 , C_H2 , C_H3 und eventuell C_H4). V_L und V_H sind also annähernd gleich lang.

Die Verbindungszone zwischen V- und C-Anteil wird Switch-Region genannt. Die Verknüpfungsstelle der drei Schenkel der Ig-Grundeinheit bezeichnet man als Hinge-Region ; sie enthält besonders viel Prolin und ist deshalb sehr flexibel. Außerdem bietet sie den Angriffspunkt für verschiedene proteolytische Enzyme. Die Spaltung erfolgt entweder auf der N-terminalen Seite der Inter-H-Ketten-Disulfidbrücke (Papain) oder auf der C-terminalen Seite (Pepsin). Bei Papain-spaltung entstehen drei etwa gleich große Bruchstücke: Zwei Fab-Fragmente (Fab = Fragment antigen binding) mit jeweils einer ganzen L-Kette und den V_H - und C_H1 -domains der H-Kette , sowie ein Fc-Fragment (Fc = Fragment crystalline) , bestehend aus den C-terminalen Hälften der H-Ketten. Pepsinspaltung liefert ein $F(ab')_2$ -Fragment , dem beide Fab-Fragmente angehören , außerdem mehrere kleine Bruchstücke (Fc'). Der Fab-Anteil der H-Kette wird Fd-Fragment genannt.

Man darf nicht übersehen , daß jedes Ig-Molekül einen dreidimensionalen Aufbau besitzt. Durch Disulfidbrücken werden die domains zu kompakten globulären Strukturen gefaltet ; kurze gerade Kettenabschnitte trennen die einzelnen Homologieperioden voneinander. Diese räumliche Anordnung erst scheint die verschiedenen biologischen Aktivitäten der Immunglobuline zu ermöglichen.

2.2 HETEROGENITÄT DER IMMUNGLOBULINE

Trotz ihrer einheitlichen Grundstruktur zeigen die Immunglobuline eine außerordentliche Vielfalt in Bezug auf ihre Antikörperaktivität und verschiedene andere biologische Eigenschaften. Ursache dafür sind diverse Unterschiede im Aufbau der Polypeptidketten.

2.2.1 Isotypische Heterogenität: Die Immunglobulin- klassen und ihre Subklassen.

Anhand serologischer und biochemischer Methoden , aber auch aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften lassen sich fünf verschiedene Klassen bestimmen: IgG , IgA , IgM , IgD , IgE . Diese Isotypen sind im Serum jedes Menschen vorhanden. Sie unterscheiden sich vor allem durch größere Differenzen in der Primärstruktur des

konstanten Anteils ihrer H-Ketten, aber auch in der Zahl und Lokalisation der Disulfidbrücken, im Molekulargewicht sowie im Vorliegen der Moleküle als Monomere oder Polymere.

Die H-Ketten bezeichnet man entsprechend den Ig-Klassen als γ , α , μ , δ , ϵ . Sie allein bestimmen die Klassenzugehörigkeit des Immunglobulins. Die Gammaglobuline einzelner Klassen weisen wiederum eine gewisse Uneinheitlichkeit auf. So konnte IgG in vier Subklassen differenziert werden: IgG₁, IgG₂, IgG₃ und IgG₄ (GREY u. KUNKEL 1964, TERRY u. FAHEY 1964). Auch IgA und IgM liegen in jeweils zwei Subklassen vor: IgA₁ und IgA₂ bzw. IgM₁ und IgM₂. Alle Subklassen werden nebeneinander, aber in unterschiedlicher Konzentration im Serum jedes Menschen gefunden.

Tab.1: Die Subklassen von IgG und IgA (aus GRUBB 1970)

Klasse	Subklasse	Prozentualer Anteil an der Gesamtfraktion
IgG	IgG ₁ (γ G ₁)	70-80
	IgG ₂ (γ G ₂)	13-18
	IgG ₃ (γ G ₃)	6- 8
	IgG ₄ (γ G ₄)	3
IgA	IgA ₁ (γ A ₁)	93
	IgA ₂ (γ A ₂)	7

Neben geringen strukturellen Unterschieden überwiegen aber die zahlreichen Gemeinsamkeiten der

Subklassen untereinander. So können z.B. subklassenspezifische Antiseren mit anderen Subklassenproteinen kreuzreagieren.

Bei den L-Ketten gibt es ebenfalls zwei verschiedene Typen: Kappa (κ) und Lambda (λ). Sie sind einander stammesgeschichtlich zwar homolog, weisen aber erhebliche strukturelle Unterschiede im C-Teil ihrer Ketten auf.

κ -Ketten kommen nur in einer Form vor, aber bei den λ -Ketten existieren vier verschiedene Untergruppen. Diese bezeichnet man als Subtypen, um sie von den H-Ketten-Subklassen zu unterscheiden.

Die L-Ketten haben keinen Einfluß auf die Klassenzugehörigkeit der Immunglobuline. Sie treten alternierend mit jeder H-Kette zum Ig-Molekül zusammen. So können z.B. zwei identische γ -Ketten entweder mit zwei identischen κ - oder zwei identischen λ -Ketten ein IgG-Molekül bilden.

Die Verteilung der L-Ketten scheint nicht willkürlich zu erfolgen. So ist z.B. in γG_4 -Proteinen das Verhältnis κ - zu λ -Anteil 8, während es bei IgD 0,29 beträgt. Auch bei den anderen Klassen und Subklassen bestehen erhebliche Differenzen im Verteilungsmuster der L-Ketten. Nach welchen Kriterien die Zusammensetzung erfolgt, ist nicht bekannt. Bei gesunden Menschen beträgt das Verhältnis κ zu λ im Gesamtserum 3:1 gegenüber einem Verhältnis κ zu λ von 8:1

Tab.2: Charakteristische Daten zu den einzelnen

Immunglobulinklassen des Menschen

(nach GIBLETT 1969 und FUDENBERG et al. 1980)

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
H-Kette	γ	α	μ	δ	ε
Subklassen	4	2	2	-	-
Domain-Anzahl der H-Ketten	4	4	5	4	5
L-Kette	κ od. λ	κ od. λ	κ od. λ	κ od. λ	κ od. λ
Molekulargewicht	150 000	180 000 oder 400 000 ⁺	900 000	180 000	190 000
Molekularformel	monomer	monomer oder dimer	pentamer	monomer	monomer
Sedimentations- konstante	6-7 S	7 S od. 11 S	19 S	7-8 S	8 S
Kohlenhydratanteil	3 %	11 %	12 %		12 %
Plasmakonzentr. in mg/100 ml	900 - 1500	150 - 400	70 - 160	0,3 - 4	0,01 - 0,06
Mengenverhältnis der einzelnen Klassen zueinander	100	: 12,5	: 7,5	: 0,1	: 0,002
Plazentapassage	ja	nein	nein	nein	nein
Komplementbindung	ja	nein	ja	nein	nein

⁺In den Sekreten der exokrinen Drüsen hat IgA eine dimere Struktur. Das mehr als doppelt so hohe Molekulargewicht gegenüber der monomeren Form ist durch die J-Kette bedingt.

bei Patienten mit rheumatischer Arthritis. Bestimmte Krankheiten scheinen also die L-Ketten-Verteilung zu beeinflussen (VAN FURTH 1967 , VAN FURTH u.a. 1967).

Bestimmte biologische Eigenschaften sind charakteristisch für jede Immunglobulinklasse. IgG und IgM besorgen den überwiegenden Anteil der humoralen Immunabwehr des Serums. Außerdem sind nur diese beiden Klassen in der Lage , Komplement zu binden. Nur IgG kann die Plazenta passieren. IgA wird in seromuköse Flüssigkeiten wie Saliva , Kolostrum , Tränen sowie in die intestinalen , nasalen und bronchialen Sekrete sezerniert. IgE ist verantwortlich für allergische Reaktionen. Über die Funktion von IgD ist noch nichts bekannt.

Man kann also annehmen , daß - obwohl sich ihre Funktionen überschneiden können - die Mitglieder der einzelnen Klassen für bestimmte funktionelle Fähigkeiten als Antikörper spezialisiert sind.

Nach der "domain hypothesis" von EDELMAN (1973) können dabei den einzelnen funktionellen Abschnitten der Polypeptidketten bestimmte Aufgaben zugeordnet werden. Die V-Region ist verantwortlich für die Antigenbindung , C_H2 für die Komplementbindung und C_H3 für die Anheftung an die Makrophagenmembran.

2.2.2 Allotypische Heterogenität: Die genetischen Marker.

Innerhalb der einzelnen Ig-Klassen und Subklassen finden sich minimale Unterschiede in der Primärstruktur des C-Teils der Ketten. Dieser erbliche Polymorphismus wird bedingt durch allelische Unterschiede an bestimmten Immunglobulinstrukturgenen. Im Gegensatz zu den Isotypen besitzt daher nicht jedes Individuum alle möglichen Strukturdivergenzen, sondern nur diejenigen, die es von seinen Eltern geerbt hat.

Beim Menschen sind bisher folgende voneinander unabhängige Allotypen bekannt:

Lokalisation auf den H-Ketten:

- Genetische Marker der IgG-Moleküle: Das Gm-System
Der Faktor ISf
- Genetische Marker der IgA₂-Moleküle: Das A₂m-System
- Genetische Marker der IgM-Moleküle: Das Mm-System.

Auf den H-Ketten der Immunglobulinklassen IgD und IgE wurden bis jetzt keine Polymorphismen gefunden.

Lokalisation auf den L-Ketten:

- Genetische Marker der L-Ketten vom κ -Typ, daher auf den Molekülen aller Immunglobulinklassen nachweisbar: Das Inv- (oder Km-) System.

Es gibt zwar Hinweise darauf, daß die L-Ketten noch andere Polymorphismen aufweisen, doch sind bis

jetzt keine weiteren definierten Systeme bekannt.

Obwohl sich die vorliegende Arbeit nur mit Gm und Inv befaßt , sollen der Vollständigkeit halber auch die übrigen Systeme kurz erwähnt werden.

2.2.3 Idiotypische Heterogenität : Antikörper-spezifität.

Die biologisch wichtigste Eigenschaft der Antikörper ist ihre Fähigkeit , Antigene zu binden. Voraussetzung für die spezifische Reaktionsfähigkeit mit den verschiedensten Antigenen ist die unendlich vielfältige Strukturheterogenität im variablen Teil der Ketten , der für die Antigenbindung verantwortlich ist. Trotz der auf 10^5 bis 10^7 geschätzten Anzahl möglicher Antikörpervarianten lassen sich auch in der Primärstruktur der V-Region bestimmte Regelmäßigkeiten feststellen. Verantwortlich für die Antigenbindung dürften die sog. "hot spots" oder hypervariablen Zonen sein , die sich durch eine außerordentlich große Variabilität in der Aminosäuresequenz auszeichnen. L-Ketten besitzen drei, H-Ketten vier solcher "hot spots" (WU und KABAT 1970 , KABAT und WU 1971). Zwischen diesen Zonen gibt es verhältnismäßig konstante Abschnitte , die eine Einteilung der V-Regionen in drei Hauptgruppen erlauben: V_H für die H-Ketten , V_κ für die κ -Ketten , V_λ für die λ -Ketten. Innerhalb dieser Hauptgruppen lassen sich

wiederum Untergruppen feststellen , und zwar vier in V_{κ} , sechs in V_{λ} und vier in V_H (s. Tab.6 , S.31). Diese Gruppen der V-Region treten nur mit den entsprechenden konstanten Kettenabschnitten zusammen , so daß z.B. eine V_H -Sequenz nur auf einer H-Kette , nie aber auf einer κ - oder λ -Kette zu finden ist usw. Idiotypie bezeichnet nun die spezifische Antikörperantwort auf ein bestimmtes Antigen , d.h. die von einem einzigen Zellklon produzierten und damit identischen Immunglobuline.

In der Blutgruppenserologie finden die Idiotypen bisher keine Anwendung.

3 DIE GENETISCHEN MARKER Gm UND INV DER IMMUNGLOBULINE

3.1 ENTDECKUNGSGESCHICHTE

1940 berichtete WAALER , daß Serum von Patienten mit rheumatoider Arthritis antikörperbeladene Hammelerythrozyten zum Agglutinieren bringen kann. ROSE und Mitarb. entwickelten 1948 auf dieser Grundlage den Waaler-Rose-Test zum Nachweis der "Rheumafaktoren" , die für diese Agglutination verantwortlich sind.

1956 fanden WALLER und VAUGHAN , MILGROM und Mitarb. sowie GRUBB , daß Rh-positive Erythrozyten der Blutgruppe O , die mit bestimmten inkompletten Anti-D-Antikörpern beladen sind , durch einen Faktor agglutiniert werden können , der hauptsächlich im Serum von Patienten mit rheumatoider Arthritis vorhanden ist. GRUBB wies außerdem nach , daß diese Reaktion durch Zugabe von verschiedenen Humansenen gehemmt werden kann. Diese Hemmfähigkeit zeigte sich bei etwa 60 % der getesteten Normalseren und bezeichnete den ersten genetischen Marker der Immunglobuline. Familienuntersuchungen bewiesen seine autosomal-kodominante Vererbung. Da dieser Hemmfaktor sich der Gammaglobulinfraktion zuordnen ließ , wurde er von GRUBB und LAURELL Gamma-Marker (a) = Gm(a) genannt.

Auf der Suche nach einem zunächst postulierten Allel Gm zu Gm(a) wurde in den folgenden Jahren eine Vielzahl weiterer Gm-Faktoren entdeckt, so daß sich das Gm-System heute als außerordentlich komplexe und komplizierte Serumgruppe darstellt.

1961 berichteten ROPARTZ u. Mitarb. von der Entdeckung eines weiteren , vom Gm-System unabhängigen allotypischen Markers der Immunglobuline, dem Faktor Inv (später Inv(a)). Seine Benennung erfolgte nach seiner Fähigkeit , bestimmte Erythrozyten-Agglutinationen zu hemmen (propriété inhibitrice) und "Virm" , dem abgekürzten Namen des ersten Spenders der entsprechenden Anti-Inv-Antikörper. Bei Reihenuntersuchungen ließ sich dieser neue Hemmfaktor in etwa 19 % aller getesteten Seren feststellen. Seine Vererbung erwies sich als autosomal-kodominant.

1962 fanden STEINBERG u. Mitarb. den Faktor Inv(b) , offenbar das Genprodukt eines Allels von Inv(a). Mit dem eng an das Vorhandensein von Inv(a) gekoppelten Faktor Inv(1) schließlich wurde der dritte und bisher letzte Marker des Inv-Systems ermittelt (ROPARTZ u. Mitarb. , veröffentlicht 1964).

Der zur Entdeckung des Gm-Systems führende Hämagglutinations-Hemmtest gehört auch heute noch zu den Standardmethoden der Gm- und Inv- Bestimmung und soll

daher im experimentellen Teil eingehender dargestellt werden.

3.2 NOMENKLATUR

Die erste einheitliche Nomenklatur der Gm-Faktoren wurde 1960 beschlossen (veröffentlicht 1961 von GRUBB). Darin erfolgte eine alphabetische Bezeichnung der einzelnen Faktoren ,

z.B. Gene bzw. Allele Gm^a , Gm^b usw.

Faktoren $Gm(a)$, $Gm(b)$ usw.

Phänotypen $Gm(a+b+)$, $Gm(a+b-)$ usw.

1965 wurde von der WHO eine numerische Nomenklatur vorgelegt (Bull. Wld. Hlth. Org. 33 , 721 , 1965) ,

z.B. Gene bzw. Allele Gm^1 , $Gm^{1,2}$ usw.

Faktoren $Gm(1)$, $Gm(2)$ usw.

Phänotypen $Gm(1,2)$, $Gm(1,-2)$ usw.

Die beiden ersten Inv-Marker wurden ebenfalls nach dem Alphabet benannt: $Inv(a)$, zunächst nur als Inv bezeichnet , und $Inv(b)$. Der dritte und bisher letzte Inv-Faktor erhielt die Benennung $Inv(1)$.

Analog zum Gm-System legte die WHO auch eine numerische Nomenklatur für das Inv-System fest.

Da heute immer noch beide Nomenklaturen Anwendung finden , sollen sie in Tabelle 3 einander gegenübergestellt werden.

Tab.3: Nomenklatur der Gm- und Inv-Marker

(nach PROKOP u. GÖHLER 1976)

alphabetisch numerisch Erstbeschreiber

Gm-Marker

a	1	GRUBB u. LAURELL (1956)
x	2	HARBOE u. LUNDEVALL (1959)
$b^w=b^2$	3	STEINBERG u. WILSON (1963)
f	4	GOLD et al. (1965)
$b=b^1$	5	HARBOE (1959)
$c=c^3=gm-like$	6	STEINBERG et al. (1960)
r	7	BRANDTZAEG et al. (1961)
e	8	ROPARTZ et al. (1964)
p	9	WALLER et al. (1963)
$b^{\alpha}=b^5$	10	ROPARTZ et al. (1963)
$b^{\beta}=b^o$	11	ROPARTZ et al. (1963)
b^{γ}	12	ROPARTZ et al. (1963)
b^3	13	STEINBERG u. GOLDBLUM (1965)
b^4	14	STEINBERG u. GOLDBLUM (1965)
s	15	MARTENSSON et al. (1966)
t	16	MARTENSSON et al. (1966)
z	17	LITWIN u. KUNKEL (1966)
Rouen 2	18	ROPARTZ et al. (1967)
Rouen 3	19	ROPARTZ et al. (1966)
-	20	KLEMPERER et al. (1966)
g	21	NATVIG (1966)
y	22	LITWIN u. KUNKEL (1967)
n	23	KUNKEL et al. (1966)
c^5	24	VAN LOGHEM u. MARTENSSON (1967)
Bet	25	BLANC et al. (1970)
m	26	IIJI (1965)
Pa		VAN LOGHEM u. GROBBELAAR (1971)
Ray		SCHANFIELD u. FUDENBERG (1974)
4a		KUNKEL et al. (1970)
4b		KUNKEL et al. (1970)

Tab.3: Nomenklatur der Gm- und Inv-Marker

Fortsetzung

alphabetisch numerisch Erstbeschreiber

Inv-Marker

Inv(1)	Inv(1)	ROPARTZ et al. (1964)
InV=Inv(a)	Inv(2)	ROPARTZ et al. (1961)
Inv(b)	Inv(3)	STEINBERG et al. (1962)

Anmerkung zu Tabelle 3:

- Folgende Faktoren dürften miteinander identisch sein: Gm(3) und Gm(4) ; Gm(5) und Gm(12) ; Gm(13) und Gm(25).
- Gm(8) , Gm(9) und Gm(22) sind wahrscheinlich sog. "Non-Marker" vom Typ non-a (s. Kap. 3.3.3).
- In einigen neueren englisch-sprachigen Publikationen wird anstelle von Inv auch die Bezeichnung Km verwendet.

3.3 MOLEKULARE LOKALISATION DER GM- UND INV-FAKTOREN

3.3.1 Die Bedeutung monoklonaler Immunglobuline für die Erforschung der genetischen Marker.

Das menschliche Serum enthält normalerweise eine große Anzahl verschiedener Immunglobulin-Moleküle , die sich nur schwer trennen lassen. Bei bestimmten Erkrankungen aber , den sog. Paraproteinämien oder

monoklonalen Gammopathien , kommt es zur selektiven exzessiven Vermehrung einer einzigen Immunglobulin-komponente. Die Myelomglobuline z.B. , die überwiegend der IgG- oder IgA-Klasse angehören , stammen alle von einer einzigen entarteten Plasmazelle bzw. einem Zellklon ab , sind somit untereinander absolut identisch. Sie lassen sich leicht isolieren , in einzelne Ketten oder Kettenbruchstücke zerlegen und auch wieder resynthetisieren. Mit den Bence-Jones-Proteinen erhält man außerdem homologe L-Ketten.

Besonders wichtig ist auch die Tatsache , daß sich die Paraproteine üblicherweise weder in Funktion noch Struktur von den normalen Globulinen unterscheiden ; die an ihnen gewonnenen Erkenntnisse haben also allgemeine Gültigkeit (MUL 1968).

Die monoklonalen Immunglobuline sind daher als Studienobjekte für die Antikörperforschung hervorragend geeignet und bildeten somit auch die Grundlage für die Lokalisations- und Strukturanalysen der genetischen Marker.

3.3.2 Die Beziehung der Gm- und Inv-Faktoren zu den Ketten der Ig-Klassen und deren Subklassen.

Bereits 1956 erkannten GRUBB und LAURELL den Zusammenhang zwischen Gm(a) und den Immunglobulinen. In den folgenden Jahren gelang MARRACK und Mitarb. (1961) ,

FRANKLIN und Mitarb. (1962) sowie HARBOE und Mitarb. (1962) die Zuordnung der Gm-Faktoren zur IgG-Fraktion. Außerdem erbrachten Untersuchungen an isolierten Myelomproteinen den Nachweis , daß die Gm-Strukturen im konstanten Abschnitt der H-Ketten lokalisiert sind.

Die meisten Gm-Determinanten liegen im Fc-Teil der IgG-Moleküle. Eine Ausnahme bilden die Faktoren Gm(3) , Gm(4) und Gm(17) , die auf dem Fd-Fragment gefunden wurden (POLMAR u. STEINBERG 1964 , KRONVALL 1965).

Eine weitere Besonderheit der letztgenannten Faktoren liegt darin , daß ihre Ausprägung von der intakten Quartärstruktur des IgG-Moleküls abhängig ist. POLMAR und STEINBERG zeigten als erste am Beispiel des Faktors Gm(3) , daß eine Trennung der H-Ketten von den L-Ketten zu einem Verschwinden dieses Markers führt , bei Resynthetisierung des IgG-Proteins die Gm(3)-Aktivität jedoch wieder nachweisbar wird.

Dabei müssen die H-Ketten von Gm(3)-positiven Molekülen stammen , die L-Ketten jedoch nicht. Da entsprechende Ergebnisse auch für die Faktoren Gm(4) und Gm(17) vorliegen , ist bewiesen , daß auch die Marker des Fd-Fragmentes eindeutig der H-Kette angehören. Eine wichtige Eigenschaft der Gm-Faktoren ist ihre Subklassenspezifität , d.h. jede Gm-Determinante läßt sich einer bestimmten IgG-Subklasse zuordnen. Nur die

Aktivität von Gm(8) kann sowohl im Fc-Teil von IgG₁ als auch von IgG₂ nachgewiesen werden (RIVAT 1967) ; bei diesem Faktor dürfte es sich allerdings um einen sog. "Non-Marker" handeln. Die bis heute bekannten Beziehungen zwischen den einzelnen Gm-Faktoren und den IgG-Subklassen sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Nach den bisherigen Erkenntnissen besitzt nur die γ_1 -Kette Gm-Determinanten sowohl im Fc-Teil als auch im Fd-Fragment. Auf der γ_2 -Kette wurde vorerst nur ein einziger Marker - Gm(23) - gefunden. Die γ_3 -Kette enthält die größte Anzahl von Gm-Faktoren ; davon werden die meisten dem sog. Gm(b)-Komplex zugeordnet. Ein Nachweis von Gm-Merkmalen auf der γ_4 -Kette konnte bis heute nicht erbracht werden.

Wichtig ist , daß nicht alle der in Tabelle 4 einer bestimmten Subklasse zugeordneten Gm-Faktoren gleichzeitig auf jedem Protein dieser Subklasse vorkommen. Populations- und Familienuntersuchungen haben gezeigt, daß es große Unterschiede in der Frequenz und Kombinationsmöglichkeit der allotypischen Marker gibt. Diese verschiedenen Kombinationen werden als Einheiten (Haplotypen) vererbt.

Tab.4: Lokalisation der Gm-Faktoren

(nach FUDENBERG et al. 1980)

Subklasse	Domain	Allotyp
IgG ₁	C _H 1	Gm (3) = Gm (4)
	C _H 1	Gm (17)
	C _H 3	Gm (1)
	C _H 3	Gm (2)
	C _H 2 oder C _H 3	Gm (7)
	C _H 2 oder C _H 3	Gm (18)
	C _H 2 oder C _H 3	Gm (20)
IgG ₂	C _H 2	Gm (23)
IgG ₃	C _H 2	Gm (5) = Gm (12)
	C _H 2	Gm (21)
	C _H 2	Gm (26)
	C _H 3	Gm (6)
	C _H 3	Gm (10)
	C _H 3	Gm (11)
	C _H 3	Gm (13) = Gm (25)
	C _H 3	Gm (15)
	C _H 3	Gm (16)
	C _H 3	Gm (24)
	C _H 2 oder C _H 3	Gm (14)
	C _H 2 oder C _H 3	Gm (19)
	C _F 2 oder C _H 3	Gm (Pa)
	C _H 2 oder C _H 3	Gm (Ray)
IgG ₄	-	-

Die Lokalisation der sog. Non-Marker Gm(8) , Gm(9) und Gm(22) wurde bei dieser Aufstellung nicht berücksichtigt.

Im Gegensatz zu den Gm-Faktoren sind die Inv-Determinanten im konstanten Teil der leichten Ketten lokalisiert und zwar ausschließlich auf solchen vom Typ Kappa (LAWLER u. COHEN 1965 , TERRY et al. 1965). Während die Gm-Allotypie auf IgG beschränkt ist , wurden die Inv-Marker bisher auf IgG- , IgA- und IgM-Molekülen sowie isolierten Bence-Jones-Proteinen gefunden.

Das Auftreten der Inv-Merkmale scheint - wie bei Gm(3)/Gm(4) und Gm(17) - von der Quartärstruktur der Ig-Moleküle beeinflusst zu werden. Nach Untersuchungen von LITWIN und KUNKEL (1967) und POLMAR und STEINBERG (1967) verlieren κ -Ketten , die von Myelomproteinen abgespalten wurden , merklich an Inv-Aktivität. Umgekehrt kann die Inv-Ausprägung von abgetrennten κ -Ketten und isolierten Bence-Jones-Proteinen durch die Verknüpfung mit γ -H-Ketten erheblich gesteigert werden. Unterschiede in der Quartärstruktur könnten auch eine Erklärung dafür sein , daß κ -Ketten in Verbindung mit γ_1 - oder γ_3 -Ketten eine hohe Inv-Aktivität besitzen , während diese in Kombination mit γ_2 - oder γ_4 -Ketten gar nicht oder nur sehr schwach nachweisbar ist (TERRY u.a. 1965 , LITWIN u. KUNKEL 1967 , STEINBERG u. ROSTENBERG 1969).

Ganz allgemein gilt also: Die Ausprägung aller

bekannten menschlichen Ig-Marker des Fab-Fragments ist in hohem Maße abhängig von der Kombination zwischen schweren und leichten Ketten , und zwar unabhängig davon , ob die H-Kette oder die L-Kette Träger der antigenen Determinante ist. Die Faktoren des Fc-Fragments hingegen zeigen keine derartige Abhängigkeit von der Quartärstruktur.

3.3.3 Differenzen in der Aminosäuresequenz als molekulare Grundlage der genetischen Marker Gm und Inv und deren Non-Marker.

1964 beschrieben MELTZER und Mitarb. erstmals ein für Gm(a+)-Proteine spezifisches Pentapeptid im Fc-Teil der γ_1 -Ketten , das bei Gm(a-)-Proteinen nicht nachweisbar war. FRANGIONE u.a. (1966) , THORPE und DEUTSCH (1966) sowie WANG und FUDENBERG (1969) konnten die Strukturformel dieses Kettenabschnittes aufklären. Sie lautet im Fall von Gm(a+): Asp-Glu-Leu-Thr-Lys und im Fall von Gm(a-): Glu-Glu-Met-Thr-Lys .

Da die letztgenannte Aminosäuresequenz nicht nur auf den Gm(a-)- γ_1 -Ketten vorkommt , sondern an homologer Stelle auch auf allen γ_2 - und γ_3 -Ketten , kann sie nicht die Determinante eines zu Gm^a allelen Gens sein. Es handelt sich bei diesem non-a-Peptid vielmehr um einen sog. Non-Marker oder isoallotypischen Marker , d.h. non-a tritt in der Subklasse IgG₁

als allotypischer Marker zu Gm(a) auf , während es in den Subklassen IgG₂ und IgG₃ als Iso-Antigen vorkommt. Weitere bekannte Non-Marker sind non-g (NATVIG u.a. 1969) , lokalisiert auf allen γ_2 - und Gm(g-)- γ_3 -Ketten , sowie non-b^O (VAN LOGHEM u. DE LANGE 1972 , GAARDER u. NATVIG 1972) und non-b¹ (GAARDER u. NATVIG 1972) , welche auf allen IgG₁- und IgG₂-Proteinen gefunden wurden , dazu auf solchen IgG₃-Molekülen , die keine Determinanten des b-Komplexes besitzen.

Ursache für den Gm(a)=Gm(1)-Polymorphismus ist - wie oben beschrieben - die Substitution zweier Aminosäuren , und zwar in Position 356 (Glutaminsäure gegen Asparaginsäure) und in Position 358 (Methionin gegen Leucin) des von EDELMAN u. Mitarb. erstmals analysierten Immunglobulins Eu. Entsprechende Befunde sind auch für einige andere Gm-Faktoren bekannt. Gm(3=4) enthält Arginin in Position 214 der γ_1 -Kette , Gm(-3) Lysin (EDELMAN u.a. 1969 , PRESS u. HOGG 1969). PRAHL wies 1967 für Gm(5=12) Phenylalanin in der elft-letzten Position der γ_3 -Kette nach ; wird dieselbe Position von Tyrosin besetzt , kommt Gm(21) zur Ausprägung. Die Faktoren Gm(5) und Gm(21) sind also echte Allele.

Dem Inv-Polymorphismus liegen minimale Aminosäurendifferenzen im C-Teil der L-Ketten vom Typ κ zugrunde.

Nach Untersuchungen von MILSTEIN (1966) sowie EAGLIONI und Mitarb. (1966) bedingt das Vorhandensein des Aminosäurerestes Leucin in Position 191 der κ -Kette die Ausprägung von Inv(1,2) , während das Vorkommen von Valin in derselben Position verantwortlich für Inv(3) ist.

MILSTEIN und Mitarb. (1974) konnten diese Befunde weiter präzisieren , so daß sich zur Zeit folgende Situation darstellt: Entscheidend für das Auftreten der Inv-Merkmale sind Aminosäuresubstitutionen nicht nur in Position 191 , sondern auch in Position 153. Beide Positionen befinden sich in enger Nachbarschaft auf nebeneinanderliegenden Kettenschleifen , die durch Disulfidbrücken geknüpft werden. Ist nun in Position 191 der κ -Kette ein Leucin- und in Position 153 ein Alaninrest vorhanden , so kann das Inv(2)-Antigen nachgewiesen werden. Wird Alanin in Position 153 aber durch das sperrigere Valin ersetzt , verhindert die dadurch veränderte sterische Konstellation die Reaktion mit einem Anti-Inv(2)-Molekül , eine Inv(2)-Aktivität ist also nicht mehr vorhanden. Dagegen wird die Reaktionsfähigkeit eines Anti-Inv(1)-Serums durch den Aminosäurenaustausch Alanin/Valin in Position 153 nicht beeinflusst.

Tabelle 5 zeigt die Beziehung zwischen Inv-Phänotyp und Primärstruktur des C-Teils der κ -Kette.

Tab.5: Inv-Phänotypus und κ -Kettenstruktur

(aus MILSTEIN et al. 1974)

Inv	Aminosäurereste in den Positionen	
	153	191
1,2,-3	Ala	Leu
-1,-2,3	Ala	Val
1,-2,-3	Val	Leu
?	Val	Val

Die letzte Kombinationsmöglichkeit ist rein hypothetisch. Sie könnte einem Inv(-1,-2,-3)-Serum entsprechen, das STEINBERG et al. 1962 beschrieben haben.

3.4 GENETIK DER IMMUNGLOBULINE SOWIE IHRER ALLOTYPISCHEN MARKER GM UND INV

Soweit heute bekannt ist, wird die Synthese jedes Immunglobulin-Polypeptids von zwei verschiedenen Strukturgenen kontrolliert, einem V- und einem C-Gen (DREYER u. BENNETT 1965, TODD u. INMAN 1967). Durch ein Translokationsereignis während der Differenzierung von Antikörper-produzierenden Zellen werden V- und C-Gen in benachbarte Positionen gebracht und zu einem funktionsfähigen Polypeptidgen verbunden. Dieser Verknüpfungsmechanismus konnte bisher noch nicht aufgeklärt werden. Auf alle Fälle wird jede Polypeptidkette in einem Stück synthetisiert, abgelesen von einer Messenger-RNS, die die vollständige

Kette kodiert (LENNOX u. Mitarb. 1967 , FLEISCH-MANN 1967).

Die genetische Information über die Immunglobulinketten ist beim Menschen in drei Systemen aus tandem-angeordneten Genen enthalten: Einem Cluster für die H-Ketten , einem für die L-Ketten vom Typ κ und einem für die L-Ketten vom Typ λ . Jeder dieser Cluster beinhaltet sowohl Gene für den konstanten als auch für den variablen Teil. Die V-und C-Gene eines Clusters sind auf verschiedenen Abschnitten desselben Chromosoms lokalisiert ; die einzelnen Cluster dagegen liegen auf verschiedenen Chromosomen. Zur Synthese einer Immunglobulin-Polypeptidkette können dabei immer nur Angehörige desselben Clusters fusionieren , d.h. ein V_{κ} - nur mit einem C_{κ} -Gen , ein V_{λ} - nur mit einem C_{λ} -Gen und ein V_H - nur mit einem C_H -Gen (PRAHL u. TODD 1971 , HOOD und Mitarb. 1971 , COHN 1971).

Von großer Bedeutung für die Antikörpersynthese ist ferner , daß innerhalb eines aktiven diploiden Immunozyten von den drei vorhandenen Gen-Systemen nur zwei benötigt werden (ein H-Ketten-Cluster und einer der beiden L-Ketten-Cluster). Von diesen wiederum wird nur jeweils ein Allel eines bestimmten Gen-Paares aktiviert (allelic exclusion) , so daß jede Plasmazelle nur je einen H-Ketten- und einen L-Ketten-Typ , damit also identische Immunglobuline ,

produziert.

Für die Kodierung der konstanten Abschnitte der Immunglobulinketten sind im menschlichen Genom mindestens 15 Gene verantwortlich: ein C_{κ} -Gen , vier C_{λ} -Gene (entsprechend den vier λ -Subtypen) und 10 C_H -Gene (entsprechend $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\mu 1$, $\mu 2$, δ , ϵ) - siehe Tabelle 6. Beim C_{κ} - sowie den meisten der C_H -Gene kommt es zur Ausprägung von allelischen Varianten , die das Auftreten der genetischen Marker bedingen. Hinsichtlich der Anzahl der V-Gene herrscht bis heute weitgehend Unklarheit. Zwei Theorien über den Entstehungsmodus der Antikörpervielfalt werden zur Zeit diskutiert: Die Keimbahntheorie und die somatische Mutationstheorie. Die Verfechter der Keimbahntheorie postulieren das Vorhandensein einer sehr großen Anzahl von V_{κ} - , V_{λ} - und V_H -Genen bereits im Genom jeder Zygote. Durch Verknüpfung der passenden V-Gene mit den wenigen C-Genen könnte dann auf jeden antigenen Reiz die entsprechende Antikörpersynthese ausgelöst werden. Allerdings erscheint es fast unvorstellbar , daß im Genom jedes Individuums eine derartige Vielzahl von Antikörperantworten vorprogrammiert sein soll , von denen außerdem die meisten nie benötigt würden.

Die Vertreter der somatischen Mutationstheorie dagegen gehen davon aus , daß nur verhältnismäßig wenige V-Gene im Genom vorhanden sind. Durch Mutationsereignisse an diesen V-Genen während der Ontogenese käme es dann zur Ausprägung der Antikörpervielfalt. Diese Theorie setzt aber einen Mechanismus voraus , der die hohe Mutationsrate bedingt. Für einen derartigen Mechanismus konnten bisher jedoch keine Anhaltspunkte gefunden werden. Obwohl also eine Klärung über die genaue Anzahl der V-Gene noch aussteht , ist soviel bekannt , daß jeder Cluster - entsprechend den Untergruppen von V_{κ} , V_{λ} und V_H - mehrere V-Gene besitzen muß. Die vier Genorte , welche die konstanten H-Kettenabschnitte der IgG-Subklassen kontrollieren , liegen eng gekoppelt auf einem Autosom. Die Reihenfolge ihrer Anordnung ist $\gamma_4 - \gamma_2 - \gamma_3 - \gamma_1$, wobei die genetische Information für den Fc-Teil von γ_3 der Information für den Fd-Teil von γ_1 benachbart ist (KUNKEL , NATVIG u. JOSLIN 1969).

Die allelischen Marker der einzelnen Subklassen werden ebenfalls von den entsprechenden H-Ketten-Genen gesteuert. Dabei erfolgt die Vererbung der nebeneinander auf einem Chromosom liegenden genetischen Determinanten "en bloc" , d.h. Kombinationen der einzelnen Faktoren werden als komplexes Allel

Tab.6: Bisher ermittelte Gene für die Kodierung
menschlicher Immunglobulin- Polypeptidketten
(nach FUDENBERG et al. 1980)

System	Gene für die V-Region-Subgruppen (=Mindestzahl)	Gene für C-Region- Subklassen (H-Kette) oder Subtypen (L-Kette)
Cluster κ	$V_{\kappa} I$ $V_{\kappa} II$ $V_{\kappa} III$ $V_{\kappa} IV$	C_{κ}
Cluster λ	$V_{\lambda} I$ $V_{\lambda} II$ $V_{\lambda} III$ $V_{\lambda} IV$ $V_{\lambda} V$ $V_{\lambda} VI$	$C_{\lambda} 1$ $C_{\lambda} 2$ $C_{\lambda} 3$ $C_{\lambda} 4$
Cluster H	$V_H I$ $V_H II$ $V_H III$ $V_H IV$	$C_Y 1$ $C_Y 2$ $C_Y 3$ $C_Y 4$ $C_{\alpha} 1$ $C_{\alpha} 2$ $C_{\mu} 1$ $C_{\mu} 2$ C_{δ} C_{ϵ}

Für die in der Tabelle aufgeführten Gene gilt , daß es sich hierbei um eine Mindestzahl handelt. Tatsächlich kann ihre Anzahl um ein Vielfaches höher liegen.

weitergegeben. Eine solche Einheit gemeinsam vererbter Marker wird als Haplotypus bezeichnet. Bei der Vielzahl von Gm-Faktoren ergeben sich natürlich zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten. Innerhalb einer Bevölkerungsgruppe kommt es dabei zur Ausprägung bestimmter häufiger Haplotypen, welche sich von denen anderer Rassen oft erheblich unterscheiden. So lassen sich z.B. bei den Europäern vier häufige Kombinationsformen ermitteln.

Tab.7: Die vier häufigsten Haplotypen innerhalb der europäischen Bevölkerungsgruppe
(Testung der Faktoren Gm(1,2,3=4,5=12,11,13,14,17,21,23)). Aus GRUBB, 1970

IgG ₁ -Faktoren	IgG ₃ -Faktoren	IgG ₂ -Faktoren
3=4	5,11,13,14	23
3=4	5,11,13,14	-
1,17	21	-
1,2,17	21	-

Da zur Zeit ausreichende Testserien nur für die Bestimmung der Faktoren Gm(1,2,3=4 und 5=12) zur Verfügung stehen, läßt sich der Gm-Polymorphismus der europäischen Bevölkerung durch ein einfaches Drei-Allelen-Modell mit den Haplotypen Gm¹, Gm^{1,2} und Gm^{3,5} darstellen. Bei der Anwendung dieses Drei-Allelen-Modells in der Paternitätsbegutachtung

ist allerdings Vorsicht geboten , da es in einigen Fällen zum Auftreten "rassenuntypischer" Gm-Kombinationsmuster kommen kann. Die Entstehung dieser seltenen Haplotypen könnte sich - nach Ausschluß einer rassischen Vermischung - auf Mutationen und homologe bzw. nicht-homologe Crossing-over-Ereignisse zurückführen lassen (VAN LOGHEM u. NATVIG 1970 , NATVIG u. KUNKEL 1970) - siehe Abb.2.

Besondere Beachtung verdienen die nicht-homologen Crossing-over-Ereignisse. Da derartige Mechanismen ein hohes Maß an intra- und intergenetischen Homologien erfordern , unterstützt ihr Vorkommen die Theorie von HILL und Mitarb. (1966) , wonach die Immunglobulingene durch Tandem-Duplikationen aus einem gemeinsamen Ur-Immunglobulin-Gen entstanden sind. Außerdem bieten diese ungleichen Crossing-over-Ereignisse eine Erklärung für das Auftreten der sehr seltenen Defekt- oder "Gm⁻"-Allele. So berichten LITWIN und KUNKEL (1967) von zwei Familien , deren Angehörige keine der bekannten IgG₁-Marker besaßen. NATVIG und Mitarb. (1968) , RIVAT und Mitarb. (1970) und VAN LOGHEM (1970) entdeckten einige Familien , deren Mitgliedern sämtliche Gm-Faktoren der IgG₃-Subklasse fehlten. Dabei wiesen Personen mit einem Defekt des γ_1 -Allels in ihrem Serum nur etwa die Hälfte der

Abb.2: Mögliche Entstehungsmechanismen einiger

Gm-Ausnahmehaplotypen.

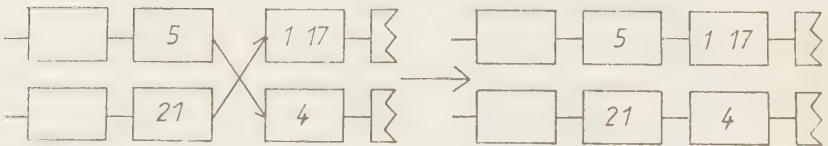
Es wird die Genreihenfolge " γ_2 - γ_3 - γ_1 " zugrunde gelegt. Die gepaarten Abschnitte sind bereits überkreuzt angeordnet, und nur die auch tatsächlich beobachteten Ausnahmehaplotypen wurden gezeichnet, nicht aber die gleichfalls erwarteten reziproken Crossing-over-Produkte.

(aus BENDER, 1975)

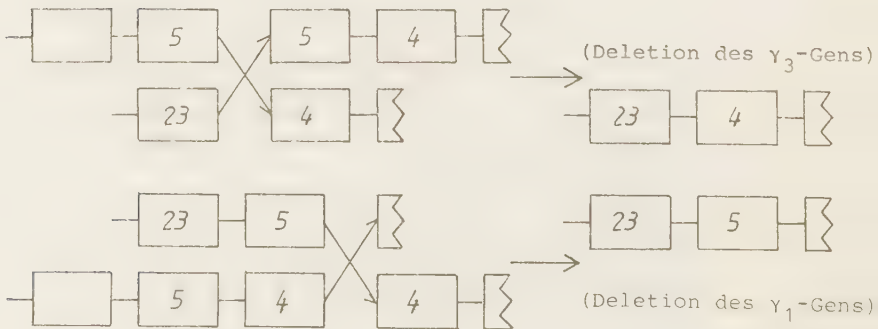
Mögliche Entstehungsursache

Beobachtete Ausnahmehaplotyp

a) homologes Crossing-over



b) nicht-homologes Crossing-over



normalen Konzentration von IgG₁ auf , solche mit einem Defekt des γ_3 -Allels hatten analog dazu nur etwa die Hälfte der normalen IgG₃-Menge. MUIR und STEINBERG (1967) sowie STEINBERG und Mitarb. (1968) beschrieben einen besonders interessanten Probanden , dem alle bekannten Marker von IgG₁ und IgG₃ fehlten. In seinem Serum fanden KUNKEL und Mitarb. (1969) Immunglobulin-Moleküle , deren H-Ketten aus dem Fab-Teil von γ_3 und dem Fc-Teil von γ_1 zusammengesetzt waren. Diese ungewöhnliche Kettenstruktur läßt sich durch das Vorhandensein eines Hybrid-Gens vom Typ "Lepore" erklären , welches durch nicht-homologes Crossing-over zwischen Cistronen von γ_1 und γ_3 entstanden ist. Die letztgenannten Befunde sind also ein wichtiger Hinweis darauf , daß die H-Ketten der IgG-Subklassen und damit auch deren genetische Marker von verschiedenen Genen kontrolliert werden ; außerdem belegen sie die enge Nachbarschaft der Genorte von γ_3 und γ_1 .

Zusammenfassend läßt sich sagen: Das Gm-System unterliegt der Kontrolle mehrerer eng gekoppelter Gene , die durch Genduplikation entstanden sein dürften.

Im Vergleich zum Gm-System erscheinen die formal-genetischen Grundlagen des Inv-Systems weit weniger kompliziert. Da die Ausprägung des Inv-Polymorphis-

mus auf die L-Ketten vom Typ κ beschränkt ist ,
geht man von der Hypothese eines einzigen Genortes
mit den vier Allelen Inv^1 , $\text{Inv}^{1,2}$, Inv^3 und Inv
aus. Aufgrund der Tatsache , daß zur Zeit nur
Anti- $\text{Inv}(1)$ -Testseren in ausreichender Menge ver-
fügbar sind , somit auch nur die zwei Allele Inv^{+1}
und Inv^{-1} nachgewiesen werden können , muß in der
praktischen Anwendung das Vier-Allelen-Modell zu
einem Zwei-Allelen-Modell vereinfacht werden
(ROPARTZ et al. 1961 a,b). Vom genetischen Stand-
punkt aus betrachtet bringt diese Einschränkung
jedoch kaum Nachteile mit sich. Wegen der engen
Koppelung von $\text{Inv}(1)$ und $\text{Inv}(2)$ sind nämlich prak-
tisch alle Personen , die als $\text{Inv}(1)$ ausgetestet
werden , auch $\text{Inv}(2)$. Andererseits erweisen sich
nahezu alle Personen , die $\text{Inv}(-1)$ reagieren , als
 $\text{Inv}(3)$, das Reaktionsmuster $\text{Inv}(-1,-2,-3)$ wurde
bisher erst äußerst selten beobachtet.

3.5 Gm- UND INV-ALLOTYPISCHES SYSTEM ALS GRUNDLAGE POPULATIONSGENETISCHER STUDIEN

Für populationsgenetische Untersuchungen erweist
sich kein anderes System als so geeignet wie der
genetisch determinierte Gm-Polymorphismus.

Für eine derartige Anwendbarkeit sprechen vor allem:

- bekannter Erbgang ,
- einfache und verhältnismäßig billige Typisierbarkeit der Phänotypen an kleinen Probenmengen ,
- Umwelt- , Transport- und Lagerungsstabilität ,
- erhebliche Frequenzunterschiede zwischen den Haplotypen der einzelnen Rassen und Populationen ,
- große Anzahl polymorpher "Allele" ,
- hohe Selektionsneutralität ,
- Konstanz in der Ausprägung der Determinanten während des ganzen Lebens (mit Ausnahme der ersten sechs Monate).

Von den etwa 30 bekannten Gm-Faktoren lassen sich zur Zeit folgende ohne Schwierigkeiten bestimmen:
Gm(1,2,3=4,5=12,6,13=25,14,15,16,17,21,23,24) .

Da aber für einige dieser Determinanten Testreagentien nicht in ausreichendem Umfang zur Verfügung stehen , bleibt deren Untersuchung wenigen Speziallaboratorien vorbehalten.

Wie bereits erwähnt wurde , bestehen in Vorkommen und Frequenz der einzelnen Gm-Faktoren sowie ihrer Haplotypen erhebliche Rassenunterschiede. Besonders umfangreiche Studien zu diesem Thema lieferten STEINBERG (1967 , 1973) , MUIR und STEINBERG (1967) , NATVIG und KUNKEL (1968) , VAN LOGHEM und MARTENSSON (1967) sowie VAN LOGHEM (1970).

Am ausführlichsten untersucht wurde bis jetzt der

Faktor Gm(1). Dabei konnte festgestellt werden , daß Gm(-1)-Haplotypen nur bei Europiden und den Ainu vorkommen , Negride und Mongolide also zu 100 Prozent Gm(1)-positiv sind. Bestimmte Gm-Determinanten werden immer gekoppelt mit Gm(1) gefunden , andere dagegen erscheinen wie von einem Allel zu Gm¹ gesteuert. Auch hierin bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Rassen. Bei den Europäern z.B. kommen die Faktoren Gm(4) und Gm(22) so gut wie nie zusammen mit Gm(1) auf einer H-Kette vor , während die Konstellation Gm(1)/Gm(4) bei Chinesen häufig angetroffen wird. Da bei Europiden Gm(4) immer gekoppelt mit Gm(5) auftritt , verhält sich Gm(5) ebenfalls antithetisch zu Gm(1). Bei den Negriden hingegen werden Gm¹ und Gm⁵ zusammen im Genom vererbt , Gm(4) aber wird bei ihnen nur äußerst selten gefunden. Beispiele für Gm(1)-gekoppelte Faktoren sind Gm(2,7,17,18,20,21). Ihre Frequenz liegt bei oder unter der von Gm(1). Bei Europiden verhalten sich Gm(1) , Gm(17) und Gm(21) vollkommen konkordant , bei Negriden dagegen tritt Gm(21) nur bei etwa 5 % der Bevölkerung auf und bei Mongoliden ist die Frequenz von Gm(17) sowie von Gm(21) geringer als die von Gm(1). Eng gekoppelt sind bei den Europäern auch viele Faktoren des b-Komplexes (Gm(5,11,13,14)) , während diese Konkordanz bei Negriden und Mongo-

liden weniger stark ausgeprägt ist.

Einige Gm-Faktoren sind charakteristisch für bestimmte Rassen. So kann z.B. Gm(6)=Gm-like praktisch nur bei Negern , Gm(16) hauptsächlich bei Japanern nachgewiesen werden.

Aus den umfangreichen bevölkerungsgenetischen Untersuchungen geht hervor , daß jede Rasse über einen eigenen Satz von Gm-Haplotypen verfügt.

Negrider haben überhaupt keinen Haplotypus mit den Europiden oder Mongoliden gemeinsam. Mongolide und Europide weisen zwei gemeinsame Haplotypen auf , Gm(1,17,21) und Gm(1,2,17,21) ; bei den Europiden findet man jedoch den Haplotyp Gm(3,5,13,14) , den die Mongoliden nicht besitzen , und die Mongoliden haben zwei Haplotypen , Gm(1,13,17) und Gm(1,3,5,13,14) , die bei den Europiden nicht vorkommen.

Außerdem zeigt jede Bevölkerungsgruppe ein nur für sie spezifisches Gm-Kombinationsmuster. So findet sich der Haplotyp Gm(3,5,13,14) nur bei Europiden , der Haplotyp Gm(1,5,6,17) nur bei Negriden , der Haplotyp Gm(2,17,21) nur bei den Ainu und der Haplotyp Gm(1,5,17) nur bei den San oder afrikanischen Buschmännern (siehe Tab.8).

Allerdings muß darauf hingewiesen werden , daß in jeder Bevölkerungsgruppe auch seltene , "rassen-untypische" Haplotypen auftreten können. So wurde in einigen Fällen bei europäischen Familien eine

Tab.8: Häufige Gm-Haplotypen in verschiedenen Rassen

bei Testung der Faktoren Gm(1,2,3,5,6,13,14,17,21)

(aus STEINBERG , 1973)

Rasse	Gm-Haplotypen	
Europide	(1,17,21) (3,5,13,14)	(1,2,17,21)
Negride	(1,5,13,14,17) (1,5,6,17)	(1,5,14,17) (1,5,6,14,17)
Mongolide	(1,17,21) (1,13,17)	(1,2,17,21) (1,3,5,13,14)
Ainu	(1,17,21) (2,17,21)	(1,13,17) (1,2,17,21)
San (Buschmänner)	(1,17,21) (1,13,17)	(1,5,17) (1,5,13,14,17)
Pygmäen	(1,5,6,17)	(1,5,13,14,17)
Mikronesier	(1,17,21)	(1,3,5,13,14)
Melanesier:		
Neuguinea	(1,17,21) (1,3,5,13,14)	(1,2,17,21) (1,5,13,14,17)
Bougainville	(1,17,21) (1,3,5,13,14)	(1,2,17,21)
Malaita	(1,17,21) (1,3,5,13,14)	(1,2,17,21) (1,2,5,13,14,17)
Australische Ureinwohner	(1,17,21)	(1,2,17,21)
Malayen	(1,17,21) (1,3,5,13,14)	(1,2,17,21)

Anmerkung zu Tab.8: Bei zusätzlicher Bestimmung der Faktoren Gm(15) und Gm(16) erweist sich der Haplotyp Gm(1,13,17) der Mongoliden als Gm(1,13,15,16,17) , während bei den San die Haplotypen Gm(1,13,15,17) sowie Gm(1,13,15,16,17) ermittelt werden können.

en-bloc-Vererbung von Gm(1) und Gm(4) nachgewiesen , wie sie normalerweise nur bei Chinesen gefunden wird (STEINBERG u.a. 1968). RUFFIE und Mitarb.(1964) sowie ROPARTZ et al. (1965) beschrieben bei verschiedenen europäischen Probanden eine gekoppelte Gm^1/Gm^5 -Vererbung , welche üblicherweise für die negride Rasse typisch ist.

Diese Ausnahmehaplotypen könnten das Ergebnis von stabilisierten Crossing-over-Ereignissen sein (vgl. Seite 33) oder sich auf Punktmutationen zurückführen lassen. Zum Beispiel liegt der Unterschied zwischen Gm(1,4)- und Gm(1,-4)-Proteinen nur in einem Arginin-Lysin-Austausch in Position 214 der H-Kette. Diese Differenz könnte daher durch die Umwandlung eines einzigen Nukleotids ermöglicht werden.

Innerhalb einer Rasse kann es ebenfalls erhebliche Frequenzunterschiede in der Ausprägung der Haplotypen geben. So nimmt - wie bereits GRUBB 1961 feststellte - die Häufigkeit von Gm(1) bzw. der Haplotypen Gm(1,17,21) oder Gm(1,2,17,21) in Europa von Südosten nach Nordwesten deutlich zu ; ein ähnlicher Anstieg wurde für Gm(1,5) in Asien von Nordosten nach Südwesten beobachtet (VOS , KIRK u. STEINBERG 1963).

Wegen der spezifischen Rassenunterschiede der Gm-

Haplotypen eignet sich der Gm-Polymorphismus auch außerordentlich gut zur Bestimmung rassischer Vermischung. So ließ sich u.a. bei der schwarzen Bevölkerung im Norden der USA nachweisen , daß etwa 30 Prozent ihrer Vorfahren der weißen Rasse angehört haben mußten (STEINBERG u. Mitarb. 1960); auch der Rassenanteil bei den Vorfahren eines einzelnen Individuums läßt sich mit Hilfe der Gm-Typisierung ermitteln , wie SALZANO et al. (1973) am Beispiel einer indianischen Familie zeigten.

Ganz allgemein gilt: Das Gm-System eignet sich offenbar als einziger Polymorphismus dazu , Rassen und Populationen innerhalb von Rassen zu unterscheiden und zwar überwiegend auf der Grundlage von Anwesenheit oder Abwesenheit der einzelnen Haplotypen.

Worauf die große Variabilität der Gm-Allotypen zurückzuführen ist , bleibt bis jetzt allerdings unklar. Möglicherweise dürften selektive Mechanismen eine Rolle spielen. Nach einer Theorie von STEINBERG (1973) könnten die Haplotypen die Wirksamkeit ihrer Träger-IgG-Moleküle gegenüber den verschiedenen Antigenen beeinflussen. Genauere Untersuchungen zu diesem Thema stehen aber bis heute noch aus.

Der Inv-Polymorphismus eignet sich für anthropologische Studien weit weniger gut als das Gm-System. Das liegt einerseits an der geringen Anzahl der bekannten Allele, andererseits an der begrenzten Verfügbarkeit von Anti-Inv-Reagentien. Ausreichende Mengen an Antiseren sind nur für Inv(1) vorhanden. So konnte bis heute auch nur dieser Faktor in größerem Umfang untersucht werden. Er ließ sich in allen getesteten Populationen - jedoch mit unterschiedlicher Häufigkeit - nachweisen. Bei Europiden liegt der Anteil an Inv(1)-Trägern mit etwa 10 Prozent erheblich niedriger als bei der nicht-europiden Bevölkerung, deren Angehörige zu etwa 30 Prozent oder mehr die Determinante Inv(1) aufweisen. Ein Gefälle der Merkmalsausprägung innerhalb einer Population wie im Fall von Gm(1) wurde für Inv(1) bisher nur in Bougainville beobachtet (FRIEDLAENDER u. STEINBERG 1970).

3.6 ENTWICKLUNGSGESCHICHTE DER IMMUNGLOBULINE UND IHRER GENETISCHEN MARKER Gm UND INV

Wie bereits beschrieben wurde, kann jede Immunglobulinkette in mehrere sich wiederholende homologe Einheiten (domains) gegliedert werden. Außerdem besteht eine ausgeprägte Ähnlichkeit zwischen allen Polypeptidketten der Immunglobuline. Dies läßt darauf schließen, daß sich sämtliche Immunglobulin-Gene durch verschiedene

Duplikationsereignisse aus einem gemeinsamen Präkursor-Gen entwickelt haben (HILL et al. 1966). Jede Homologieperiode mit ihren etwa 110 Aminosäureresten dürfte somit ein Abbild des Ur-Immunglobulins darstellen.

Das Ausmaß der Homologie zwischen den einzelnen Ketten ermöglicht dabei Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Duplikation: Gene, die während der Evolution sehr spät dupliziert wurden, bilden demnach ähnlichere Polypeptide als solche, deren Duplikation schon sehr früh in der Stammesgeschichte stattfand. So unterscheiden sich die vier λ -Subtypen nur sehr geringfügig voneinander, was auf eine verhältnismäßig rezente Genduplikation hinweist. Dagegen dürfte sich die Entwicklung der H- und L-Gene, aber auch der κ - und λ -Gene schon sehr früh voneinander getrennt haben. Interessanterweise bestehen zwischen menschlichen κ - und λ -Ketten weitaus größere Unterschiede als zwischen Mäuse- und Menschen- κ -Ketten einerseits und Mäuse- und Menschen- λ -Ketten andererseits (KABAT 1967, 1968). Daraus kann gefolgert werden, daß die Differenzierung der κ - und λ -Systeme bereits vor der Entwicklung der Säugetiere stattgefunden haben muß.

Im Verlauf der Evolution kam es auch zur Ausprägung der genetischen Marker. Offensichtlich repräsentieren

die isoallotypischen non-Marker noch erhalten gebliebene Abschnitte der Ur-Gene , während die allotypischen Marker das Produkt stattgefundener Mutationen darstellen. Drei verschiedene Entstehungsmechanismen lassen sich postulieren:

- Mutationen im Gen-Sequenzbereich der non-Marker bei einer bestimmten Subklasse führen zur Ausprägung von allotypischen Markern in dieser Subklasse , während in den anderen Subklassen die ursprüngliche non-Marker-Struktur erhalten bleibt (Beispiele: non(a) zu Gm(a) , non(b) zu Gm(b) , non(g) zu Gm(g)).
- Mutationen der Genabschnitte bereits vorhandener allotypischer Marker bewirken das Auftreten echter Allele , die alternativ allotypische Marker steuern (Beispiele: Gm(z) zu Gm(f) , Gm(s) zu Gm(Pa) , Gm(c⁵) zu Gm(Ray)).
- De-novo-Mutationen , die weder non-Marker-Strukturen noch schon vorhandene genetische Marker verändern (Beispiele: Gm(x) , Gm(c³) , Gm(b³)).

(SCHANFIELD u. FUDENBERG 1974)

Die Entwicklungsgeschichte der Immunglobuline und ihres Polymorphismus läßt sich sehr gut anhand der heute existierenden Lebewesen nachvollziehen. Bei den Invertebraten konnten bisher keine Immunglobuline nachgewiesen werden , dagegen wurden

humorale Antikörper bei allen Vertebraten-Hauptklassen gefunden. Die Cyclostomes (z.B. das Neunauge) und die höher entwickelten Fische verfügen über hochmolekulare IgM-artige Immunglobuline. Es erscheint daher wahrscheinlich, daß die μ -Kette die "primitivste" H-Kette darstellt. Die Amphibien sind die niedrigsten Tiere, die eindeutig eine dem menschlichen IgG homologe Immunglobulinklasse besitzen. Reptilien weisen ein ähnliches Antikörpermuster (IgG, IgM) wie Amphibien auf. Zusätzlich zu IgG und IgM findet man bei den Vögeln und den höherstehenden Tieren IgA. Über das Vorkommen von IgD ist noch wenig bekannt, doch konnte es bei den meisten Primaten nachgewiesen werden. Eine dem menschlichen IgE analoge Immunglobulinklasse dürfte bei allen Säugetieren vorkommen.

Untersuchungen an verschiedenen Tierarten haben ergeben, daß allotypische Strukturdivergenzen der Immunglobuline nicht nur beim Menschen, sondern bei allen bisher getesteten Säugetieren sowie bei Hühnern vorhanden sind. Gm- und Inv-Faktoren wurden bis heute jedoch außer beim Menschen nur bei einigen höheren Affenarten ermittelt. Daraus läßt sich ersehen, daß die Gm- und Inv-Determinanten erst verhältnismäßig spät im Verlauf der Evolution entwickelt wurden. Die bei den höheren Affenarten ge-

fundenen Gm-Marker (z.B. Gm(1)) gehören zu den älteren Faktoren , während z.B. Gm(16) oder Gm(21) nur beim Menschen vorhanden und damit wohl neueren Ursprungs sind.

3.7 ONTOGENESE DES IMMUNGLOBULIN-POLYMORPHISMUS. GM- UND INV-SITUATION BEIM NEUGEBORENEN UND SÄUGLING.

Beim menschlichen Feten lassen sich etwa ab der 10. bis 11. Schwangerschaftswoche Immunglobuline nachweisen , deren Konzentration bis zum Zeitpunkt der Geburt ständig zunimmt. Der weitaus größte Teil dieser Immunglobuline besteht dabei aus IgG-Molekülen , welche in großer Zahl diaplazentar vom mütterlichen in den fetalen Kreislauf gelangen. Andere Immunglobuline können die Plazentaschranke nicht passieren. Bei der Geburt entspricht die IgG-Konzentration im Nabelschnurblut etwa derjenigen im mütterlichen Serum. Trotzdem liegt beim Neugeborenen normalerweise ein sehr niedriger Antikörperspiegel vor , da IgA- und IgM-Globuline nicht oder nur in sehr geringer Menge vorhanden sind. Durch die Aufnahme der ersten Muttermilch (Kolostrum) geht dann eine große Anzahl von mütterlichen IgM- und IgA-Antikörpern in den kindlichen Kreislauf über - seltsamerweise werden nämlich in einer kurzen post-

partalen Phase diese oral aufgenommenen Immunglobuline nicht verdaut , sondern unverändert resorbiert. In den folgenden Wochen werden die maternalen Antikörper immer mehr abgebaut , während die kindliche Immunglobulin-Produktion allmählich zunimmt. Dabei sinkt der Ig-Plasmaspiegel zunächst ab und erreicht erst etwa im Alter von ein bis zwei Jahren eine dem Erwachsenen entsprechende Konzentration.

Trotz der passiven Immunisierung durch die Mutter ist der Fetus - wenn auch normalerweise nur in geringem Umfang - zu einer eigenen Immunglobulinsynthese fähig. In erster Linie kommt es zur Bildung von IgM (EICHENWALD u. SHINEFIELD 1963 , STIEHM u.a. 1966) , dessen Serumspiegel bei intrauterinen Infektionen (z.B. Rubeola) bis zum Erwachsenen-niveau ansteigen kann ; die fetale IgA-Produktion dagegen ist normalerweise sehr gering. Aussagen über die embryonale IgG-Produktion sind erst seit Entdeckung der Gm-Faktoren möglich , welche eine Differenzierung zwischen mütterlichen und kindlichen IgG-Antikörpern erlauben. In Europa findet man bei etwa 15% aller Schwangerschaften hinsichtlich des Genotyps folgende Konstellation:
Mutter Gm^{-1} / Fetus Gm^1 . Die Anwesenheit von $Gm(1)-$

Immunglobulinen im Nabelschnurblut läßt in derartigen Fällen den Schluß zu , daß eine eigene fetale IgG-Produktion stattgefunden haben muß (MARTENSSON u. FUDENBERG 1965 , VIERUCCI u. Mitarb. 1964). Ein weiteres Indiz für eine intrauterine IgG-Bildung ist das de-novo-Auftreten von Anti-Gm(1)-Antikörpern im Serum schwangerer Gm(-1)-Frauen. Hierbei kann angenommen werden , daß kindliches Gm(1)-IgG über die Plazenta ins maternale Blut gelangt ist und dort als Antigen wirksam wurde (FUDENBERG u. FUDENBERG 1964).

Die immunologische Situation der frühkindlichen Phase spiegelt sich auch in der Ausprägung der Gm- und Inv-Merkmale wieder. Da zum Zeitpunkt der Geburt der weitaus größte Teil der Immunglobuline aus mütterlichem IgG besteht , stimmen die Gm- und Inv-Faktoren von Mutter und Neugeborenem überein , unabhängig vom Genotyp des Kindes. Einige wenige beobachtete Ausnahmen , bei denen im kindlichen Serum ein Faktor gefunden wurde , den die Mutter nicht besaß , lassen sich wahrscheinlich auf eine besonders starke Stimulation der fetalen IgG-Produktion zurückführen.

Die Entwicklung des Faktors Gm(1) während des ersten Lebensjahres wurde von LINNET-JEPSEN (1965)

in einer umfangreichen Studie untersucht (Tab.9).

Tab.9: Gm(1)-Phänotypen von 143 Kindern zum
Zeitpunkt der Geburt und nach einem Jahr
(nach LINNET-JEPSEN 1965)

Gruppe	Ermittelter Gm-Phänotyp		Anzahl
	-bei der Geburt	-mit 1 Jahr	
I	Gm(1)	Gm(-1)	26
II	Gm(-1)	Gm(1)	25
III	Gm(-1)	Gm(-1)	42
IV	Gm(1)	Gm(1)	50

Zum Zeitpunkt ihrer Geburt korrelierte der Gm-Typ aller untersuchten Kinder mit dem ihrer Mütter. Die Kinder der Gruppe III und IV haben ihr ursprüngliches Gm-Merkmal beibehalten , besitzen also denselben Phänotyp wie ihre Mütter. Bei den Kindern der ersten beiden Gruppen zeigt sich die Elimination der mütterlichen "Leih-Antigene" und die Entwicklung der eigenen IgG-Produktion im Verschwinden des mütterlichen Gm-Faktors (Gruppe I) bzw. in der Ausprägung des eigenen Gm-Determinanten (Gruppe II). Bei diesen Kindern stimmten also in der perinatalen Phase Genotyp und Phänotyp nicht überein. Ähnliche Befunde erhoben LUNDEVALLE (1964 , 1965) sowie MARTENSSON und FUDENBERG (1965) hinsichtlich

der Faktoren Gm(2) und Gm(5).

Aus den genannten Untersuchungen geht außerdem hervor , daß der Abbau der mütterlichen Antigene im kindlichen Serum etwa im Alter von vier Monaten abgeschlossen ist. Demnach sollten Gm- und Inv-Bestimmungen für Vaterschaftsgutachten und genetische Untersuchungen bei Kindern unter sechs Monaten nicht vorgenommen werden. Andererseits kann sich der Gm- und Inv-Nachweis bei Mutter und Neugeborenem im Fall einer fraglichen Kindsverwechslung als nützlich erweisen.

3.8 VERERBUNG DER GM- UND INV-ALLOTYPEN

Die Vererbung der Gm- und Inv-Faktoren erfolgt strikt nach den Mendelschen Gesetzen. Zahlreiche Familienuntersuchungen erbrachten den Beweis für einen autosomal-kodominanten , nicht geschlechtsgebundenen Erbgang. Tabelle 10 zeigt am Beispiel der Faktoren Gm(1) und Gm(2) mögliche Phänotypen und die für deren Ausprägung zugrunde liegenden Genotypen.

Tab.10: Gm-Phänotypen und Genotypen

(aus SCHWERD 1976)

Phänotyp	Genotyp
Gm(1), Gm(2)	Gm ^{1,2} , Gm ^{1,2} oder Gm ^{1,2} , Gm ¹ oder Gm ^{1,2} , Gm
Gm(1), Gm(-2)	Gm ¹ , Gm ¹ oder Gm ¹ , Gm
Gm(-1), Gm(-2)	Gm, Gm

Anmerkung: Das als Gm bezeichnete Gen soll hier dem von HARBOE (1959) entdeckten Faktor Gm^b entsprechen, der sich inzwischen jedoch als nicht einheitliche Determinante erwies.

Aus den Veröffentlichungen zahlreicher Untersucher geht hervor, daß die Vererbung von Gm und Inv unabhängig voneinander erfolgt. Auch konnte kein genetischer Zusammenhang mit allen anderen bekannten Systemen wie ABO, Rh, MNSS, Kell, Duffy, Hp, ISf u.a. ermittelt werden. Nur zwischen den Genorten von Gm und A₂m scheint eine enge Koppelung zu bestehen (KUNKEL u. Mitarb. 1969, VAN LOGHEM u. Mitarb. 1970, 1973). Wichtig für die Aussagekraft von Familienuntersuchungen - und damit auch für die Vaterschaftsbegutachtung - ist die Tatsache, daß kein Hinweis für eine gesteigerte Mutationsbereitschaft im Gm- und Inv-Genbereich vorliegt. Für die Konstanz der Gm-

und Inv-Vererbung sprechen folgende Beobachtungen:

- Die individuellen Gm- und Inv-Typen ändern sich im Verlauf des Lebens nicht , außer in der Neugeborenenperiode und bei Krankheiten , die von schwerwiegenden Störungen der Immunglobulinsynthese begleitet sind.
- Während der umfangreichen Familienuntersuchungen wurde kein Kind gefunden , das für einen Gm- oder Inv-Marker merkmalspositiv war , wenn sich beide Elternteile als merkmalsnegativ erwiesen.
- Bei monozygoten Zwillingen ergab sich bisher immer eine vollständige Konkordanz für alle untersuchten Faktoren.

Aus diesen Befunden geht hervor , daß es sich bei den als Ursache für das Auftreten bestimmter seltener Haplotypen angenommenen Mutationen um außerordentlich seltene Ereignisse handeln muß , die Mutationsrate im Bereich der Immunglobuline also nicht höher ist als bei anderen Genkomplexen.

3.9 PRAKTISCHE ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN

Seit ihrer Entdeckung werden die Gm-Faktoren - und in begrenzterem Maße auch die Inv-Determinanten - für umfangreiche anthropologische Studien eingesetzt. Ein weiteres Hauptanwendungsgebiet der genetischen

Marker ist die forensische Medizin. Vor allem in der Vaterschaftsbegutachtung haben sich die Systeme Gm und Inv einen festen Platz erobert , da sie die für forensische Untersuchungen geforderten Voraussetzungen - Konstanz der Merkmale , Reproduzierbarkeit des Nachweises und bekannter Erbgang - hervorragend erfüllen. Zur Zeit werden hauptsächlich die Faktoren Gm(1) , Gm(2) , Gm(4) oder Gm(5) und Inv(1) bestimmt. Für den Vaterschaftsprozess kommen dabei nur Konstellationen im Sinne des klassischen Ausschlusses in Frage , d.h. Kind merkmalspositiv , Kindsmutter und fraglicher Kindsvater merkmalsnegativ. In seltenen Fällen ist auch im Gm-System ein indirekter Ausschluß vorstellbar. Um Fehlbestimmungen zu vermeiden , darf die Möglichkeit des Vorhandenseins von sog. "Leihantigenen" nicht außer acht gelassen werden. Diese "Leihantigene" stammen beim Neugeborenen und Säugling von der Mutter , im späteren Leben können sie von Bluttransfusionen oder Immunglobulininjektionen herrühren und einige Wochen lang vorhanden sein. Die Gm- und Inv-Faktoren dieser Fremddimmunglobuline können dann im Serum nachgewiesen werden und den eigentlichen Phänotyp des Probanden überdecken. Daher sollten während der ersten acht Lebensmonate sowie während der ersten drei Monate nach Transfusionen Blutuntersuchungen zur Paternitätsbegutachtung nicht vor-

genommen werden.

Da normalerweise Mutter und neugeborenes Kind dieselben Gm- und Inv-Merkmale aufweisen , besteht jedoch im Falle einer fraglichen Kindsverwechslung die Möglichkeit , durch eine frühzeitige Blutuntersuchung die Mutter-Kind-Beziehung aufzuklären (LINNET-JEPSEN 1965).

Die Gm- und Inv-Faktoren sind auch als Hilfsmittel für die Spurenanalyse sehr gut geeignet , da sie noch an verhältnismäßig alten und auch eingetrockneten Blut- und Serumspuren sowie mit kleinsten Probenmengen eine sichere Typisierung zulassen (NIELSEN u. HENNINGSEN 1963 , BROCTEUR u. MOUREAU 1964 , SAGAN u. FÜNFHAUSEN 1965 , KHALAP u.a. 1976). Bei Anwendung geeigneter Antiseren und spezieller Untersuchungstechniken können Gm und Inv auch in Speichel und Sperma bestimmt werden (KIPPS u. Mitarb. 1975) , sogar in Gallensteinen ist ein Gm-Nachweis möglich (PROKOP u.a. 1971).

Im klinischen Bereich sind zur Zeit die Anwendungsmöglichkeiten für genetische Marker sehr begrenzt. Allerdings wurden sie bereits dazu benutzt , nach Knochenmarkstransplantationen zu beweisen , daß die Spenderzellen vom Patienten angenommen worden waren und daß eine Immunglobulinsynthese der "fremden" B-Zellen in Gang gekommen war. Auch be-

fassen sich immer mehr Untersuchungen mit dem Zusammenhang zwischen allotypischen Determinanten und dem Ausmaß der Immunantwort auf spezifische Antigene oder bestimmte Erkrankungen. So gibt es Hinweise darauf , daß Personen des Phänotyps Gm(1,17,21) mit einer verstärkten Immunantwort auf das Geißelantigen von Salmonella adelaide reagieren (NEVO 1974). Auch scheint die Stärke der Immunreaktion in bestimmten Fällen davon beeinflusst zu werden , ob Personen für einen spezifischen Gm-Haplotyp homozygot oder heterozygot sind. So weisen Untersuchungsergebnisse aus Neuguinea darauf hin , daß eine intensive Immunantwort auf Tetanustoxoid davon abhängt , ob der bei Melanesiern häufige Haplotyp Gm(1,3,5) vorliegt und zwar in heterozygoter Form (SCHANFIELD u.a. 1979). Die Vermutung liegt daher nahe , daß die Immunreaktion auf bestimmte Antigene in Beziehung zum Gm-Typ eines Individuums steht und daß darüber hinaus die heterozygote Ausprägung dieses Gm-Haplotyps von Bedeutung ist. Untersuchungen bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen haben bis jetzt keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Gm-Phänotyp und dem Auftreten bestimmter Tumoren ergeben. Nur bei einer Reihe von Patienten mit Neuroblastom war die Inzidenz von ungewöhnlichen Gm-Haplotypen gegenüber

Kontrollgruppen deutlich erhöht (MORELL u.a. 1977).

Da es die genetischen Marker als hochspezifische , von Natur aus vorhandene , Gen-gesteuerte Kennzeichen ermöglichen , Immunglobulinmoleküle selbst in komplexen biologischen Gemischen aufzuspüren oder bei Reaktionsabläufen zu verfolgen , könnten sie wichtige Hilfsmittel für das Verständnis von Krankheitsmechanismen und nützliche Indikatoren für den Erfolg von Transplantationen oder Immunsierungen werden. So ist es durchaus vorstellbar , daß die allotypischen Marker in Zukunft vor allem auf dem Gebiet der Immunologie immer mehr an Bedeutung gewinnen dürften.

4 WEITERE GENETISCHE MARKER DER IMMUNGLOBULINE

4.1 DER FAKTOR ISf(1)

ROPARTZ und Mitarb. beschrieben 1966 erstmals ein neues genetisch determiniertes System der Immunglobuline, den Faktor ISf(1). Seine Benennung erfolgte nach Immunglobulin und San Francisco, der Heimatstadt des ersten Anti-ISf(1)-Spenders.

1967 gelang ROPARTZ u.a. die molekulare Lokalisation des Faktors ISf auf dem Fc-Fragment der Subklasse IgG₁. Bei ihren Untersuchungen an 48 Familien konnten sie außerdem seine genetische Unabhängigkeit von den Systemen Gm und Inv nachweisen. Daraus mußte gefolgert werden, daß der C-Teil der γ_1 -Ketten mindestens von zwei getrennten Genorten gesteuert wird und nicht, wie bisher angenommen, nur von einem.

Eine Besonderheit des Faktors ISf(1) ist die Abhängigkeit seiner phänotypischen Ausprägung vom Lebensalter (ROPARTZ u.a. 1967). Für die weiße Rasse ergibt sich eine Steigerung des Merkmals von 25 % bei Kindern über 40 % bei den Erwachsenen auf 60 % bei den über 70-jährigen. Bei der negriden Rasse dagegen ist ISf(1) mit einer Häufigkeit von 95 % nachweisbar, und es besteht keine Alters-

abhängigkeit.

Der Nachweis von ISf(1) erfolgt ebenfalls durch einen Hämagglutinations-Hemmtest.

4.2 DAS A₂M-SYSTEM

Das Immunglobulin A (IgA) findet man sowohl im Serum , wo es hauptsächlich in der monomeren 7 S-Form vorkommt , als auch in zahlreichen Sekreten , in denen es meist als dimeres 10 S- oder als pentameres 18 - 19 S-Molekül vorliegt. Polymerisiert wird es durch ein spezielles Peptid , die sog. joining-chain oder J-Kette (HALPERN u. KOSHLAND 1970). Diese bewirkt übrigens auch die Polymerisation der IgM-Moleküle.

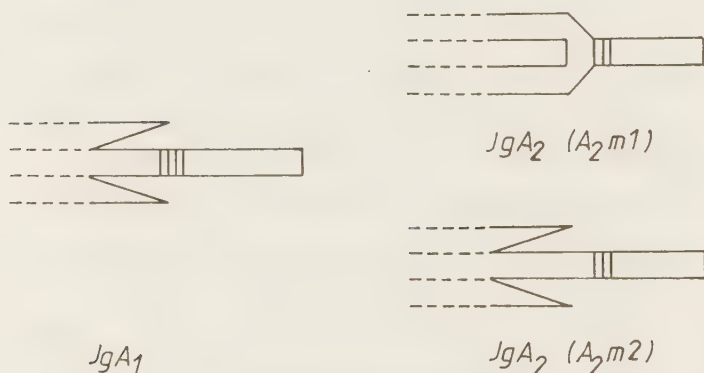
Der Mensch verfügt über zwei IgA-Subklassen , IgA₁ und IgA₂ , die von zwei verschiedenen α -Genen gesteuert werden. IgA₁ und IgA₂ unterscheiden sich durch ihre α -Ketten , durch ihre Kohlenhydratanteile sowie durch eine verschiedene Anzahl von Inter-H-Disulfidbrücken.

Die Subklasse IgA₂ wiederum kommt in zwei molekularen Formen vor: In der einen sind die L-Ketten kovalenzartig an die H-Ketten gebunden , in der anderen sind die L-Ketten untereinander verbunden und ohne direkte Verknüpfungen zwischen die α_2 -

Ketten geschoben (s. Abb. 3).

Dieser genetisch determinierte Polymorphismus
läßt sich auch serologisch nachweisen.

Abb.3: Schematische Wiedergabe der monomeren IgA-
Moleküle (nach FUDENBERG u.a. 1972)



1969 entdeckten unabhängig voneinander VYAS und FUDENBERG sowie KUNKEL und Mitarb. den ersten dieser genetischen Marker der α_2 -Kette, den sie $Am(1)$ bzw. $Am_2(+)$ nannten.

Der serologische Nachweis erfolgte im Hämagglutinations-Hemmtest, bei dem mit Hilfe der von GOLD und FUDENBERG 1967 entwickelten Chromierungstechnik Erythrozyten mit gereinigten Am -positiven Myelomproteinen beladen werden können. Das Anti-IgA-Serum

gewannen KUNKEL und Mitarb. von einem Patienten , bei dem nach einer Vielzahl von Transfusionen eine anaphylaktische Reaktion aufgetreten war.

In vergleichenden Untersuchungen konnten VYAS und FUDENBERG eindeutig die Zugehörigkeit des Am-Faktors zur IgA₂-Subklasse belegen.

1973 fanden VAN LOGHEM und Mitarb. das antithetische Allel. Auf ihren Vorschlag hin wurde der zuerst gefundene Faktor A_{2m}(1) , der andere A_{2m}(2) genannt. A_{2m}(1) bezeichnet das IgA₂-Molekül ohne kovalente Bindung zwischen den L- und H-Ketten , A_{2m}(2) ist das Molekül mit Disulfidbrücken zwischen allen vier Ketten.

Bei ihren Untersuchungen konnten VAN LOGHEM und Mitarb. nachweisen , daß sich die beiden Allele zu 100 % ergänzen , hiermit also das erste Zwei-Allelen-System gefunden worden war.

Die Frequenz der Faktoren ist stark rassenabhängig. Für A_{2m}(1) ergab sich z.B. bei Weißen eine Häufigkeit von 98-99 % , bei Negriden von 30-50 % , bei Japanern von 76-78 % und bei Chinesen von 56-67 % (VYAS u. FUDENBERG 1969 , KUNKEL u.a. 1969).

KUNKEL u.a. (1969) und VAN LOGHEM u.a. (1970 , 1973) wiesen in Familienuntersuchungen eine enge Koppelung der Genorte für die A_{2m}- und die Gm-Marker nach.

Die Vererbung ist autosomal und kodominant.

4.3 DAS MM - SYSTEM

1973 beschrieben WELLS , BLEUMERS und FUDENBERG den ersten allotypischen Marker aus dem Bereich der IgM-Immunglobuline , den Faktor Mm1.

Vorausgegangen war die Entdeckung von hochtitrigen , der IgG-Fraktion angehörenden Anti-IgM-Antikörpern im Serum einer jungen Frau. Diese Antikörper konnten fünf von dreiundzwanzig verschiedenen monoklonalen Waldenström-Makroglobulinen agglutinieren , die mit Hilfe der Chromierungstechnik an Erythrozyten gekoppelt worden waren. Da jedes einzelne der fünf Waldenström-Globuline die Agglutinationsreaktion der vier anderen Fraktionen hemmen konnte , muß mindestens eine gemeinsame antigene Determinante vorliegen. Aus bestimmten Unstimmigkeiten bei ihren Testergebnissen schlossen die Autoren jedoch darauf , daß sich das Mm-System als ebenso komplex erweisen könnte wie das Gm-System.

Vergleichende Untersuchungen mit anderen Ig-Subklassen , L-Ketten und verschiedenen Makroglobulinen bewiesen die Lokalisation der Mm-Marker auf den μ -Ketten der IgM-Moleküle. Zu ihrer vollen Ausprägung ist jedoch die intakte Quartärstruktur des Moleküls nötig (wie z.B. auch bei den Gm- Faktoren 3 , 4 und 17) .

Die Frequenz des Mm-Faktors ist rassenabhängig.

Die Seren von 85% der untersuchten Europiden , aber nur von 26% der untersuchten Negriden bzw. 28% der Japaner konnten eine Hemmung der Hämagglutination bewirken , waren also Mm1-positiv.

Die Vererbung der Mm1-Determinanten erfolgt streng nach den Mendelschen Gesetzen.

Da von der ursprünglichen Spenderin nur wenig Testserum verfügbar ist und bis jetzt kein weiteres Serum mit denselben Eigenschaften gefunden werden konnte , sind weitergehenden Untersuchungen zur Zeit Grenzen gesetzt.

5 ANTI-GM- UND ANTI-INV-ANTIKÖRPER

Die Entdeckung des ersten genetischen Markers Gm(a) durch GRUBB (1956) basierte auf dem Nachweis eines gegen diesen Marker gerichteten Antikörpers in verschiedenen Rheumatikerseren. In der Folgezeit wurde eine Vielzahl weiterer Antiseren gefunden, mit deren Hilfe die Identifizierung der heute bekannten allotypischen Determinanten der Systeme Gm und Inv gelang. Dabei stellte sich heraus, daß derartige Antikörper nicht nur im Serum von Rheumatikern vorkommen, sondern auch bei offensichtlich gesunden Personen, ja sogar bei verschiedenen Tieren.

5.1 EINTEILUNG UND KURZE CHARAKTERISIERUNG DER ANTI-GM- UND ANTI-INV-ANTIKÖRPER

5.1.1 Anti-Gm-Seren

Anti-Gm-Antikörper können sowohl bei Menschen als auch bei verschiedenen Tieren gefunden werden. Nach ihrer Herkunft lassen sich die homologen Antikörper in zwei verschiedene Gruppen einteilen, in sog. SNaags (ROPARTZ u.a. 1961) und in Raggs (STEINBERG 1962)

5.1.1.1 Ragg-Seren (Rheumatoid agglutinators) = Seren vom rheumatoiden Typ:

Ragg-Antikörper werden verhältnismäßig häufig im

Serum von Patienten nachgewiesen , die an primär chronischer Polyarthritiden leiden. Auch verschiedene andere Erkrankungen , die mit der Bildung von Rheumafaktoren einhergehen , können zum Auftreten dieser Antikörper führen.

Ragg-Seren sind normalerweise polyspezifisch , d.h. gegen mehrere Gm-Determinanten gerichtet und besitzen meist hohe , aber inkonstante Titer. Sie reagieren oft unspezifisch , besonders bei der Verwendung ungenügend verdünnter Normalseren , oder weisen ein Prozonophänomen auf. Die Gm-Eigenschaften , gegen welche die Ragg-Antikörper gerichtet sind , können im selben Serum vorhanden sein.

5.1.1.2 SNagg-Seren (Sérum Normal agglutinant) =

Seren vom nicht rheumatoiden Typ:

SNagg-Antikörper konnten bisher in folgenden Fällen gefunden werden:

- Als Folge eines unterschiedlichen Gm-Genotyps von Mutter und Kind ,
- nach Bluttransfusionen oder Gammaglobulin-Injektionen ,
- in Zusammenhang mit verschiedenen Infektionen ,
- bei Personen ohne erkennbare Krankheit.

SNagg-Seren sind meist monospezifisch , ihr Titer ist niedrig , aber über einen längeren Zeitraum konstant. Die durch den Antikörper angezeigte Gm-Spezifität ist nicht gleichzeitig im Serum vorhanden.

5.1.1.3 Heterologe Antiseren:

Einige Tiere , z.B. Rhesusaffen (HESS u. BÜTLER 1962 , ALEPA u. STEINBERG 1964) , können durch Injektion von menschlichem Serum immunisiert werden. Die so gewonnenen heterologen Antikörper sind meist sehr spezifisch und hochtitrig.

5.1.2 Anti-Inv-Seren

Anti-Inv-Antikörper konnten bisher nur im Serum von Menschen nachgewiesen werden , die nicht an einer rheumatoiden Arthritis erkrankt waren. Auch die Gewinnung heterologer Antikörper durch Immunisierung von Tieren gelang nicht.

Entsprechend den SNagg-Seren sind die Titer der Anti-Inv-Antikörper meist niedrig und konstant.

5.2 BESONDERE MERKMALE DER ANTI-ALLOTYP-SEREN

Die Anti-Gm- und Anti-Inv-Antikörper werden der Gruppe der sog. Anti-Immunglobulin-Antikörper zugeordnet ; ihre Aktivität richtet sich nämlich gegen andere Immunglobuline bzw. bestimmte Strukturmerkmale derselben. Die Bezeichnung "Anti-Antikörper" ist allerdings nicht ganz korrekt , da die meisten der Anti-Allotyp-Agglutinatoren nicht nur mit intakten Immunglobulinmolekülen , sondern auch mit isolierten Ketten oder Kettenbruchstücken reagieren

können.

Normalerweise gehören die SNagg- und Ragg-Antikörper der IgM-Fraktion an und reagieren somit besser bei niedrigen Temperaturen (Kälteantikörper). In einigen Fällen ließen sich Anti-Gm-Globuline aber auch der IgG- und IgA-Fraktion zuordnen (MARTENSSON 1962 , MARTENSSON u. FUDENBERG 1965 , NATHENSON u.a. 1971). Ergebnisse von serologischen Experimenten (STEINBERG 1962) deuten darauf hin , daß zwischen den Agglutinatoren vom Ragg- und SNagg-Typ keine Unterschiede bestehen.

5.3 ÄTIOLOGIE UND IMMUNOLOGISCHE BEDEUTUNG

5.3.1 Ragg-Seren

Wie bereits erwähnt wurde , enthalten Seren von Patienten mit primär chronischer Polyarthrit in einer Vielzahl von Fällen spezifische Anti-Gm-Antikörper (GRUBB 1956 , HARBOE 1959). Der genaue Zusammenhang zwischen den sog. Rheumafaktoren (R.A.) und den Anti-Gm-Agglutinatoren vom Ragg-Typ ist allerdings immer noch unklar. Wie bei den Anti-Gm-Substanzen handelt es sich bei den Rheumafaktoren um Anti-IgG-Antikörper ; in beiden Fällen ist dabei die Antikörperaktivität vorzugsweise gegen Determinanten des Fc-Fragmentes gerichtet - Anti-Gm(4)- (und

Anti-Inv-) Agglutinatoren werden daher in Ragg-Seren fast nie angetroffen (GRUBB u.a. 1965 , HOLLANDER u. RAWSON 1968) .

Normalerweise gehören sowohl die Rheumafaktoren als auch die Anti-Allotyp-Antikörper der IgM-Fraktion an , können aber auch in der IgG- oder IgA-Fraktion gefunden werden.

Die meisten der ermittelten Ragg-Seren zeigen einen positiven Waaler-Rose-Test , aber bei weitem nicht alle Waaler-Rose-positiven Rheumatikerseren weisen Anti-Gm-Eigenschaften auf (GRUBB 1956 , ROPARTZ 1962) . Untersuchungen von GRUBB (1958) und STEINBERG (1962) haben gezeigt , daß die Rheumafaktoren , die im Waaler-Rose-Test erfaßt werden , nicht mit den Anti-Gm-Agglutinatoren identisch sind. Dasselbe Ergebnis brachte auch eine Testreihe von JACQUELINE u.a. (1964) . In dieser großangelegten Studie wurde das Verhalten von Rheumafaktoren und Anti-Gm-Agglutinatoren bei 103 europäischen PcP-Patienten über einen Zeitraum von 1 bis 8 Jahren verfolgt. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit sind:

- Bei 49 , also fast der Hälfte der untersuchten Personen wurden eine oder mehrere Anti-Gm-Substanzen entdeckt.
- Die Entwicklung der Titer dieser Anti-Gm-Antikörper verlief nicht parallel zum Titer der Rheumafaktoren. Normalerweise erschienen die Anti-Gm-Substanzen nach

den Rheumafaktoren und verschwanden zum Teil auch wieder vor ihnen. Diese Tatsachen sprechen für die Individualität der Anti-Gm-Antikörper.

- Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Titer im Waaler-Rose-Test sowie dem Erscheinen der Anti-Gm-Substanzen oder der Zunahme ihres Titors. Polyspezifische Seren wurden bevorzugt bei Patienten mit schweren klinischen Krankheitszeichen und einer langen Erkrankungsdauer gefunden. JACQUELINE u. Mitarb. werteten das Auftreten hochtitriger Anti-Gm-Faktoren als Hinweis auf eine schlechte Prognose der Erkrankung.
- Die meisten Patientenserum behielten im Verlauf der Untersuchung dieselbe Anti-Gm-Spezifität bei. In einigen Fällen konnte jedoch ein Wechsel der Spezifität von z.B. Anti-Gm(1) zu Anti-Gm(2) oder umgekehrt beobachtet werden.
- In vier Fällen wurde Anti-Gm-Aktivität festgestellt , obwohl Latex- und Waaler-Rose-Test negativ ausfielen.
- Bei fünf Patienten , die seit Jahren hohe R.A.-Titer aufwiesen und bereits eine oder zwei Anti-Gm-Substanzen besaßen , kam es zum Auftreten von Anti-Gm-like-Agglutinatoren. Dabei wird die Determinante Gm-like praktisch nie bei Europiden , sondern nur bei Negriden gefunden.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen die

Frequenzen der Faktoren Gm(1) , Gm(2) und Gm(5) keinen signifikanten Unterschied gegenüber denen der Normalbevölkerung (HARBOE 1960 , DEICHER u. SCHUPP 1963 , PODLIACHOUK u. Mitarb. 1965).

Interessant ist aber die Tatsache , daß bei PcP-Patienten verschiedene Anti-Gm-Antikörper gleichzeitig mit ihren entsprechenden Gm-Determinanten im Serum vorkommen können (GRUBB 1961 , PODLIACHOUK u.a. 1965). Dies gilt u.a. für Anti-Gm(1) und Anti-Gm(5) , nicht aber für Anti-Gm(2) , das nur bei Abwesenheit von Gm(2) nachgewiesen wurde. Einige Autoren sehen das gleichzeitige Auftreten von Anti-Gm-Substanz und ihrem Gm-Inhibitor als Ursache für das bei Ragg-Seren häufig anzutreffende Prozonenphänomen an (GRUBB 1961 , HARBOE 1960). Diese Theorie kann aber keine vollständige Erklärung bieten , da Prozonenphänomene auch bei Anti-Gm-haltigen Seren angetroffen werden , die keine entsprechenden Gm-Faktoren enthalten (HARBOE 1960).

Die Frage , ob es sich bei den Anti-Gm-Substanzen der Ragg-Seren um isospezifische oder autospezifische Antikörper handelt , wurde von einer Vielzahl von Untersuchern diskutiert. Das gleichzeitige Vorhandensein von Anti-Gm-Agglutinator und Gm-Inhibitor könnte auf Autospezifität hinweisen. Auch die Fähigkeit der Rheumafaktoren , mit Patienten-eigenen IgG-Globulinen 22 S-Komplexe zu bilden , läßt auf eine Autoantikörper-

natur der Agglutinatoren im Rheumatikerserum schließen. Gegen die Theorie der Autospezifität spricht allerdings , daß verschiedene R.A.-Seren nicht oder nur schwach mit Patienten-eigenen Gammaglobulinen reagieren (FUDENBERG u. KUNKEL 1961). Auch werden häufig gerade sehr stark reagierende Anti-Gm-Antikörper vom Ragg-Typ bei Personen gefunden , deren Serum den passenden Gm-Faktor nicht aufweist. Schließlich spricht auch der Nachweis von Anti-Gm-like-Substanzen bei europäischen Patienten mit rheumatoider Arthritis gegen eine Autospezifität (JACQUELINE u.a. 1964). In seiner Übersichtsarbeit vertritt GRUBB (1970) die Auffassung , daß bei rheumatoider Arthritis einige Anti-Gm-Antikörper autospezifischer , andere isospezifischer Natur sein können.

Die biologische Funktion der Ragg-Seren ist ebenfalls noch nicht bekannt. Viele Anti-Gm-Substanzen zeigen nur eine außerordentlich schwache Reaktionsfähigkeit mit ihren Gm-Determinanten. Auch ist die Halbwertszeit von injizierten Gm(1)-Gammaglobulinen bei Anti-Gm(1)-Trägern nicht kürzer als bei Kontrollpersonen , die Anti-Gm(1) nicht besitzen (STRÄSSLE u.a. 1958 , AHO u.a. 1964).

Injektionen von 1000 ml Gm(1)-Plasma in PcP-Patienten führte zu keiner merklichen Abnahme ihres Anti-Gm(1)-Titers (WALLER u.a. 1965). Aus diesen und einer Viel-

zahl weiterer Untersuchungen kann geschlossen werden , daß im Rheumatikerserum zumindest hinsichtlich des Gm-Systems und der Anti-Gm-Reagine eine Antigen-Antikörper-Beziehung unwahrscheinlich ist.

5.3.2 SNagg-Seren

Im Gegensatz zu den Ragg-Seren ist über die Ätiologie der SNagg-Antikörper einiges bekannt. Als Ursache für ihr Auftreten wird in den meisten Fällen die Antigenwirkung von genetisch fremden isologen Gammaglobulinen im menschlichen Serum angesehen. Mehrere Möglichkeiten eines derartigen Immunisierungsvorganges sind nachweisbar.

5.3.2.1 Verschiedener Gm-Genotyp von Mutter und Kind

Besitzt eine Mutter IgG-Moleküle mit einem Gm-Faktor , der im kindlichen Genom nicht vertreten ist , so wird der Fetus während der Schwangerschaft in zunehmendem Maße dem Einfluß des fremden Faktors ausgesetzt. Eine derartige Situation tritt ziemlich häufig ein , da z.B. in Europa die Kombination Mutter Gm(1)/Kind Gm(-1) in etwa 13% aller Schwangerschaften vorliegt. Unabhängig voneinander haben STEINBERG und WILSON (1963) und SPEISER (1963) erstmals erkannt , daß das "spontane" Auftreten von Anti-Gm-Antikörpern bei Kleinkindern auf eine der-

artige materno-fetale Gm-Unverträglichkeit zurückzuführen ist. Dieser als Steinberg-Speiser-Phänomen bezeichnete Vorgang stellt also einen entgegengesetzten Immunisierungsprozeß zur feto-maternalen Rh-Inkompatibilität dar.

Erstaunlicherweise trifft im Fall der durch mütterliche IgG-Moleküle induzierten kindlichen Anti-Gm-Produktion die Theorie der erworbenen spezifischen Immuntoleranz nicht zu. Nach der Burnetschen klonalen Selektionstheorie kann ein Individuum nämlich nur gegen jene Antigene Antikörper bilden , mit welchen es während seiner Entwicklung in utero nicht in Kontakt kam. SPEISER (1963) führt diese Ausnahme im Fall der Gm-Inkompatibilität darauf zurück , daß die Reifung der immunologisch kompetenten Zellen schon im Fetalalter von 11 bis 12 Wochen abgeschlossen sein könnte , also bevor der diaplazentare Übertritt der mütterlichen IgG-Globuline beginnt. Nach GRUBB (1970) könnte eher die Tatsache ausschlaggebend sein , daß das Antigen nur vorübergehend vorhanden ist , während für den Zustand der Toleranz eine fortdauernde Anwesenheit des Tolerogens Voraussetzung ist.

Die Feststellung der Anti-Gm-Bildung erfolgt im Normalfall erst nach dem Abbau der mütterlichen IgG-Moleküle , also etwa ab dem 6. Lebensmonat. Der früheste Nachweis eines Anti-Gm-Agglutinators gelang bei einem

sieben Wochen alten Kind (STEINBERG u. WILSON 1963). Da das Neugeborene aber in der Lage ist , schon sehr kleine Mengen an IgM zu produzieren , besteht durchaus die Möglichkeit , daß Anti-Gm-Antikörper bereits vom Zeitpunkt der Geburt an vorhanden sind , wegen der niedrigen IgM-Konzentration aber noch nicht bestimmt werden können. Ab dem 6. Lebensmonat jedenfalls nimmt die Anti-Gm-Produktion stetig zu , bis es im Alter von 3 bis 5 Jahren zu einem raschen Rückgang des Gm-Antikörperspiegels kommt. In einigen Fällen bleiben die Anti-Gm-Substanzen allerdings lebenslang erhalten. Daher dürfte auch das Vorhandensein von SNagg-Seren bei offensichtlich gesunden Erwachsenen , die nie Transfusionen oder Gammaglobulin-Injektionen erhalten haben , auf eine materno-fetale Unverträglichkeit zurückzuführen sein. SPEISER u. Mitarb. (1970) vermuten sogar einen Zusammenhang zwischen der intra-uterinen Immunisierung und der Pathogenese einer rheumatischen Arthritis - alle von ihnen untersuchten Rheumapatienten hatten nämlich Gm(a)-positive Mütter.

Warum in den meisten Fällen einer Mutter-Kind-Inkompatibilität die Gm-Antikörperproduktion nach einigen Jahren plötzlich zum Stillstand kommt , bei manchen Personen aber ein Leben lang erhalten bleibt , ist immer noch unklar. Unbekannt ist auch die biologische Funktion dieser Anti-Gm-Substanzen. Beweise

dafür , daß mit ihrer Hilfe die Eliminierung mütterlicher IgG-Moleküle aus dem fetalen Kreislauf beschleunigt wird , konnten bis heute nicht erbracht werden.

Im Fall eines unterschiedlichen Gm-Genotyps kann aber auch fetales Immunglobulin die Mutter zur Bildung von Anti-Gm-Antikörpern veranlassen und zwar dann , wenn der Fetus ein Gm-Merkmal aufweist , welches bei der Mutter nicht vorhanden ist. FUDENBERG u. FUDENBERG (1964) konnten eine derartige Entwicklung in der eigenen Familie beobachten , als Frau Fudenberg , die den homozygoten Genotyp Gm^{a-f+}/Gm^{a-f+} besitzt , ein Kind mit dem Genotyp Gm^{a+f-}/Gm^{a-f+} zur Welt brachte ; im dritten Trimester der komplikationslosen Schwangerschaft entwickelte sie plötzlich Anti-Gm(a)-Antikörper. Dieser Befund ist auch ein eindeutiger Beweis dafür , daß der Embryo bereits zu einer eigenen IgG-Produktion fähig ist. Eine feto-maternale Anti-Gm-Immunisierung kommt nur verhältnismäßig selten vor.

NATHENSON u.a. (1971) wiesen nach , daß das Vorhandensein von mütterlichen Anti-Allotyp-Antikörpern keinen negativen Einfluß auf den Fetus ausübt. So verlief z.B. die frühkindliche IgG-Entwicklung von inkompatiblen Kindern parallel zu der einer kompatiblen Kontrollgruppe. Da nur IgG die Plazentaschranke passieren

kann , Anti-Gm-Antikörper aber nur in geringem Umfang dieser Immunglobulinklasse angehören , dürfte die äußerst geringe Menge an Anti-Gm-Substanzen , die den kindlichen Kreislauf erreicht , für eine schädliche Wirkung nicht ausreichen.

5.3.2.2 Auftreten von SNagg-Seren als Folge von Bluttransfusionen und Gammaglobulin-Injektionen

Die antigene Wirksamkeit von Gm-Determinanten auf Personen , welche diese Gm-Faktoren nicht besitzen , läßt sich besonders gut durch das Auftreten spezifischer SNagg-Antikörper nach Bluttransfusionen oder Gammaglobulin-Injektionen beweisen.

So berichteten ALLEN und KUNKEL (1963) , daß 17 von 24 polytransfundierte Kinder (=71 %) in ihrem Serum Antikörper gegen ein Gm-Merkmal aufwiesen , das sie selbst nicht besaßen. Eine Untersuchung von VIERUCCI (1965) bei Kindern mit Cooleys Anämie (Thalassaemia major) , die teilweise bis zu 60 Bluttransfusionen erhalten hatten , ergab eine Anti-Gm-Häufigkeit von 43 %. ECONOMIDOU u. Mitarb (1971) fanden bei 55 % von 60 polytransfundierte Thalassaemie-Kindern Anti-Gm-Agglutinatore. Während nach VIERUCCI die Bildung von Antikörpern gegen Gammaglobuline proportional mit der Zahl der Transfusionen und mit der Schwere des Krankheitsbildes zunimmt ,

konnte ein derartiger Zusammenhang von den beiden anderen Autoren nicht festgestellt werden. Die Anti-Gm-Frequenz von nicht-transfunden Kindern wird mit 5 bis 11 % angegeben (ALLEN u. KUNKEL 1966 , WILSON u. STEINBERG 1965).

Bei Erwachsenen ist die Bereitschaft , nach Transfusionen Anti-Gm-Substanzen auszubilden , weit geringer als bei Kindern. So fanden GABAY u.a. (1968) nur bei 2,38 % von polytransfunden Tumorpazienten Antikörper mit Gm-Spezifität (gegenüber 1,7 % bei einer nicht-transfunden Kontrollgruppe). NATHENSON (1971) konnte bei 4,1 % von 323 Rh-negativen Müttern , welche Injektionen von gepooltem Anti-Rh-Gammaglobulin erhalten hatten , den Nachweis einer Anti-Gm-Aktivität erbringen (Anti-Gm-Häufigkeit bei einer nicht-injizierten Kontrollgruppe: 1 %).

Die Ursache dieser unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit von Kindern und Erwachsenen ist nach wie vor unbekannt. Unklar ist auch , warum manche Personen , die einen bestimmten Gm-Determinanten nicht besitzen , auch nach dem Empfang von außerordentlich vielen Transfusionen keine Gm-spezifischen Antikörper entwickeln. Diese Beobachtung scheint anzudeuten , daß noch ein zusätzlicher "Faktor" für die Immunisierung gegen Gm-Merkmale von Wichtigkeit ist.

Das zum Teil sehr häufige Auftreten von Anti-Gm-Aktivi-

tät nach Bluttransfusionen und Gammaglobulin-Injektionen wirft natürlich die Frage nach Unverträglichkeitsreaktionen auf. Eine derartige Reaktion ist zwar durchaus vorstellbar , doch sind bis heute erst zwei Fälle bekanntgeworden , in denen eine Gm-Inkompatibilität eindeutig als Ursache von Transfusionszwischenfällen festgestellt werden konnte (FISCHER 1964 , FUDENBERG u.a. 1964). Andererseits erhalten sicher Tausende von Personen , in deren Seren Anti-Allotyp-Antikörper vorhanden sind , Transfusionen mit Gm-inkompatiblen Gammaglobulinen , ohne daß sich negative Auswirkungen ergeben. Die pathogenetische Bedeutung der Anti-Gm- (und auch der Anti-Inv-) Antikörper dürfte also außerordentlich gering sein.

5.3.2.3 Bakterielle und virale Infektionen als mögliche Ursachen für das Auftreten von SNagg-Seren

Als Auslöser für die Bildung von Anti-Allotyp-Antikörpern vom SNagg-Typ können nach Ansicht einiger Untersucher auch verschiedene Infektionen in Betracht gezogen werden.

SCHLESINGER und LUCZKIEWICZ-MULCZYKOWA (1971) stellten fest , daß manche Bakterienstämme in der Lage sind , Anti-Gm(1)- bzw. Anti-Inv(1)-Antikörper zu hemmen. Diese Bakterien müssen demnach Strukturen enthalten , welche denen bestimmter Gm- oder Inv-Faktoren analog

sind und welche für die entsprechende antigene Wirksamkeit verantwortlich sind. Allerdings wurde das Auftreten von Anti-Allotyp-Antikörpern auch im Zusammenhang mit viralen Infektionen beobachtet. KACPRZAK-BERGMAN und LUCZKIEWICZ-MULCZYKOWA berichteten 1978 , daß sie bei 9 von 48 untersuchten Kindern mit infektiöser Mononukleose Anti-Allotyp-Antikörper gefunden hatten , und zwar bei sechs Kindern Anti-Gm(1) , bei zweien Anti-Gm(21) und bei einem Anti-Inv(1).

Obwohl der genaue Zusammenhang zwischen Infektion und Bildung von Anti-Allotyp-Antikörpern also noch unklar ist , könnte eine bakterielle oder virale Immunisierung einen Teil der Fälle erklären , in denen die Anwesenheit von Anti-Gm- und Anti-Inv-Agglutinatoren nicht auf eine Stimulierung durch körperfremde Immunglobuline zurückzuführen ist.

5.3.3. Anti-Inv-Seren

Für die Entstehung der Anti-Inv-Antikörper läßt sich - im Gegensatz zur Bildung der meisten Anti-Gm-Agglutinatoren - keine eindeutige Ursache angeben.

Alle Anti-Inv-Seren wurden bisher bei Personen gefunden , die nicht an einer rheumatoiden Arthritis erkrankt waren. MAYR und MICKERTS (1972) stellten fest , daß , falls überhaupt , Steinberg-Speiser-

Phänomen und feto-maternale Immunisierung für die Anti-Inv-Bildung nur eine untergeordnete Rolle spielen. Bluttransfusionen und Gammaglobulininjektionen konnten ebenfalls nur selten als Ursache für das Auftreten von Anti-Inv-Antikörpern nachgewiesen werden (ROPARTZ u.a. 1964 , VIERUCCI 1965 , ECONOMIDOU u.a. 1971). Auf die Möglichkeit einer infektiösen Genese wurde bereits hingewiesen (Kap. 5.3.2.3) , doch läßt sich auf diese Weise die Häufigkeit des Anti-Inv-Vorkommens keinesfalls erklären. Nach Meinung verschiedener Untersucher ist die wahrscheinlichste Ursache der Antikörperbildung gegen Merkmale des Inv-Systems eine Immunisierung durch verschiedene Umweltfaktoren (wie z.B. Hausstaub oder tierische und pflanzliche Materialien) , welche Inv-analoge Strukturen enthalten (HUMMEL u. SEELING 1968 , MAYR u. MICKERTS 1972). Dabei ist wegen der individuellen Unterschiede im Grad der Immunantwort nur ein Teil der so entstandenen Antikörper in der üblichen Hämagglutinationstechnik nachweisbar , während ein Teil nur in unterschwelliger Konzentration vorliegt.

Eine derartige Immunisierung durch Umweltantigene könnte übrigens in Fällen einer unklaren Genese auch für die Bildung von Anti-Gm-Agglutinatoren angenommen werden. Außerdem ließe sich durch den

wiederholten Kontakt mit Allotyp-geprägten Umweltfaktoren die Aufrechterhaltung der Antikörperproduktion nach einer stattgefundenen Erst-Sensibilisierung erklären.

6 EIGENE UNTERSUCHUNGEN : METHODE UND ERGEBNISSE

6.1 BESTIMMUNGSMETHODE VON Gm , INV , ANTI-Gm UND ANTI-INV

Der Nachweis der genetischen Determinanten und ihrer Antikörper erfolgt in einem indirekten Verfahren , dem Hämagglutinations-Hemmtest bzw. dem Hämagglutinationstest. Der Reaktionsablauf beruht auf folgendem Prinzip:

Rh-positive Erythrozyten der Blutgruppe Null , die mit inkompletten Rh-Antikörpern eines bekannten Allotyps beladen wurden , können durch spezifische , gegen diesen Allotyp gerichtete Antikörper agglutiniert werden. Setzt man diesem Testsystem jedoch IgG-Moleküle zu , die den entsprechenden genetischen Marker ebenfalls enthalten , so vermögen diese die homologen Antikörper zu neutralisieren , die Hämagglutination wird daher unterbunden.

Für den Testansatz zur Gm- und Inv-Bestimmung werden demnach vier Komponenten benötigt:

- Null-Rh-positive Erythrozyten als Indikatorpartikel:

Am günstigsten ist die Verwendung von R_1R_1 - oder R_1R_2 -Zellen ; sie müssen möglichst frisch verarbeitet werden und sollen jeweils nur von einem

einzigsten Spender stammen.

- Inkomplettes Anti-D-Serum:

Die Beladung der Erythrozyten erfolgt mit inkompletten Antikörpern , d.h. solchen , die mit Oberflächenantigenen der Erythrozyten reagieren , aber keine Agglutination hervorrufen. Am besten für diesen Zweck geeignet sind Anti-Rh- (und besonders Anti-D)-Antikörper (WALLER u. VAUGHAN 1956). Bei diesen handelt es sich um IgG-Moleküle , sie können daher im C-Teil ihrer Ketten selbst Gm- und Inv-Antigene enthalten. Wegen der Klassen- und Subklassenspezifität der genetischen Determinanten ist es oft schwierig , geeignete Rh₀-Antikörper eines bestimmten Allotyps zu ermitteln. Die Wahrscheinlichkeit , ein passendes Anti-D-Serum zu finden , hängt vom prozentualen Anteil der entsprechenden Subklasse im Serum und von der Frequenz des gewünschten Gm-Faktors ab. So sind Rh₀-Antikörper der Subklasse IgG₃ etwa 10 mal seltener zu erwarten als solche der Subklasse IgG₁. Da keine Rh-Antikörper der Subklasse IgG₂ vorkommen , kann Gm(23) als γ2-Marker nicht im Hämagglutinations-Hemmtest nachgewiesen werden (NATVIG u. KUNKEL 1968).

- Gm- bzw. Inv-Antikörper:

Für Standarduntersuchungen werden normalerweise die monospezifischen SNagg-Seren verwendet , ob-

wohl sie meist verhältnismäßig niedrige Titer aufweisen. Ragg-Seren sind wegen ihrer Polyspezifität und dem häufig auftretenden Prozonophänomen bei weitem nicht so gut geeignet. Für die Bestimmung einiger Gm-Determinanten stehen allerdings bislang nur Antikörper vom Ragg-Typ , für andere nur heterologe Antikörper zur Verfügung.

- Zu testende Normalseren:

Diese sollten zur Typisierung stets verdünnt werden , da bei unverdünnten Seren manchmal unspezifische , wohl auf Supplementwirkung beruhende , falsch positive Reaktionen auftreten können. Der Nachweis von Gm , Inv , Anti-Gm und Anti-Inv kann nicht nur bei frischen , sondern auch bei tiefgekühlten Seren durchgeführt werden.

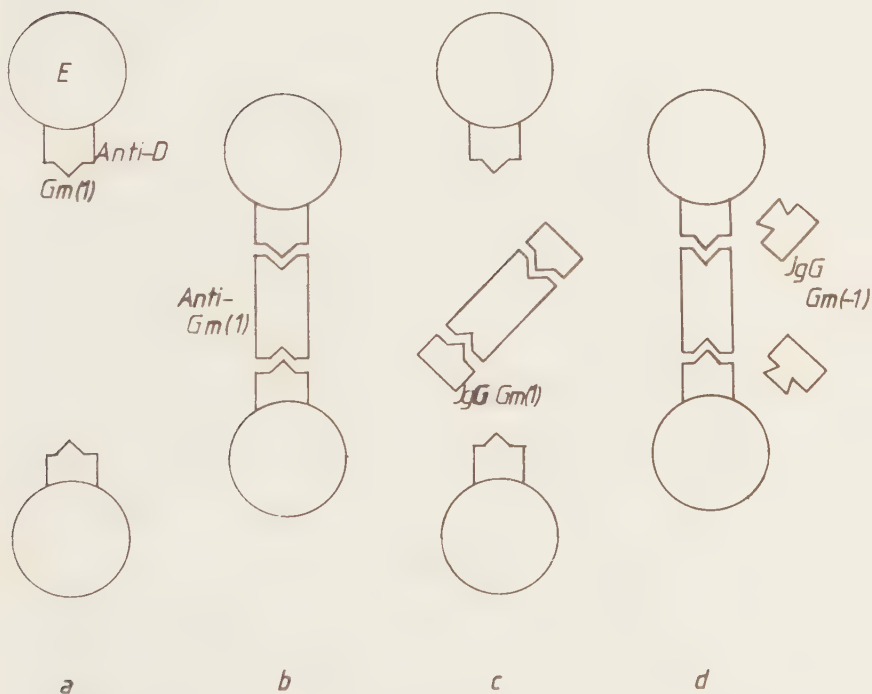
In der Praxis wird folgende Untersuchungsmethode angewandt (Abb. 4):

Bestimmung der Anti-Gm- und Anti-Inv-Antikörper:

Zu Abb. 4a:

Frisch entnommene , Rh-positive Erythrozyten der Blutgruppe Null werden mit physiologischer Kochsalzlösung dreimal ausgewaschen und anschließend mit Anti-D-Serum der gewünschten Gm- oder Inv-Spezifität vermischt. Dabei müssen die Mengenverhältnisse genau beachtet werden , um eine optimale Besetzung der

Abb.4: Reaktionsablauf der Anti-Gm- und Anti-Inv-
Suche sowie der Gm- und Inv-Typisierung am
Beispiel Gm(1) / Anti-Gm(1)



Anti-Gm-Nachweis: Hämagglutinationstest (4a und 4b)

- Erythrozyten werden mit IgG-Molekülen beladen, welche die Determinante Gm(1) besitzen.
- Spezifische Anti-Gm(1)-Antikörper reagieren mit den entsprechenden Gm(1)-Determinanten der den Erythrozyten aufsitzenden IgG-Moleküle: Es resultiert eine Agglutinat

Gm-Typisierung: Hämagglutinations-Hemmtest (Abb. 4c und 4d)

- Die IgG-Moleküle im Testserum enthalten den Faktor Gm(1) der sich mit Anti-Gm(1)-Antikörpern verbindet und sie neutralisiert: es kommt zu keiner Agglutination.
- Die IgG-Moleküle im Testserum enthalten einen Gm-Faktor der mit Anti-Gm(1) nicht reagiert: die Hämagglutination kann ablaufen.

Erythrozytenoberfläche zu erreichen. Nach einer 90-minütigen Inkubation bei 37°C werden die jetzt beladenen Erythrozyten wiederum dreimal ausgewaschen , um überschüssige , nicht aufgesetzte IgG-Moleküle zu entfernen. Anschließend wird das Erythrozytensediment in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert.

Zu Abb. 4b:

Das zu untersuchende Probandenserum wird verdünnt (mindestens im Verhältnis 1:3). In die Reaktionsmulden von normalen , in der Serologie verwendeten Glasplatten werden nun 1 Tropfen verdünntes Serum und 1 Tropfen Erythrozytensuspension einpipettiert und gründlich miteinander vermischt. Das Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert und anschließend im Kühlschrank aufbewahrt. Um eine Austrocknung zu verhindern , muß jede Testplatte sorgfältig abgedeckt werden. Die Ablesung erfolgt nach 30 Minuten , 2 Stunden und 24 Stunden. Agglutination der Erythrozyten bedeutet Vorhandensein , keine Agglutination bedeutet Fehlen der gesuchten Anti-Gm- oder Anti-Inv-Antikörper im Probandenserum.

Bestimmung der Gm- und Inv-Faktoren:

Zu Abb.4c:

Das zu untersuchende , verdünnte Serum wird mit einem spezifischen Anti-Allotyp-Serum vermischt und einige Minuten inkubiert. Enthält das Probanden-

serum Gm- oder Inv-Antigene der entsprechenden Spezifität , kommt es zur Bildung von (unsichtbaren) Antigen-Antikörper-Komplexen. Werden dem Testansatz nun beladene Erythrozyten zugefügt , so stehen keine freien Antikörper mehr zur Verfügung , eine Häm-agglutination kommt also nicht zustande.

Zu Abb. 4d:

Enthält das zu testende Serum keine Gm- oder Inv-Determinanten der in den Testansatz eingebrachten Spezifität , so bleibt die Bindungskapazität der Anti-Gm- oder Anti-Inv-Antikörper erhalten , später hinzugegebene Erythrozyten werden daher agglutiniert. Im Gegensatz zur Anti-Gm- oder Anti-Inv-Typisierung bedeutet bei der Bestimmung der genetischen Determinanten Agglutinationshemmung das Vorhandensein , Agglutination die Abwesenheit der gesuchten Eigenschaft.

Bei jedem Gm- und Inv-Nachweis muß der in Abb. 4 b beschriebene Versuch als negative Kontrolle durchgeführt werden , denn möglicherweise im Probandenserum vorhandene Gm- und Inv-Antikörper können eine Agglutination hervorrufen , die dem regulären Ergebnis nicht entspricht. Lassen sich diese Antikörper durch Verdünnen , Absorption , Dialyse oder Erhitzen nicht beseitigen , ist eine Typenbestimmung nicht möglich. In diesem Fall wird der Phänotyp als Gm(a?) , Gm(x?) usw.

bezeichnet.

Die beschriebene Testmethode ist trotz ihrer Einfachheit außerordentlich empfindlich. GÖHLER (1966) fand bei einer großen Untersuchungsserie , daß die verwendeten Antikörper im Durchschnitt IgG-Mengen von 0,0004 mg erfaßten. Deshalb muß beim Testansatz mit äußerster Sorgfalt gearbeitet werden , um eine Übertragung von Serumpuren und damit Fehlbestimmungen zu vermeiden.

Für meine Untersuchungen verwendete ich frische Normalseren und tiefgefrorene Schwangerenserum , die mir vom Münchner Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes zur Verfügung gestellt wurden. Aufgetaute Seren verarbeitete ich jeweils am selben Tag. Zunächst wurden in einem Antikörper-Suchverfahren alle positiven Seren ermittelt. Die Austestung erfolgte in zwei Verdünnungsstufen (1:3 und 1:9) , um einerseits Seren mit niedrigem Titer zu erfassen , andererseits Seren mit Prozononphenomen nicht zu übersehen. Die positiven Seren wurden weiter ausgetitriert , die Verdünnungsstufen reichten von 1:2 bis 1:512.

Die Anti-D-Gm-Seren der Spezifitäten 1 , 4 , 10 , 12 , 21 sowie Anti-D-Inv(1) stammten von den Firmen Biotest , Molter und Fresenius. Die zum Zeitpunkt

der Untersuchung nicht im Handel befindlichen Seren Anti-D-Gm(2,6,17) wurden mir ebenfalls vom Münchner Blutspendedienst des BRK vermittelt. Während des ganzen Versuchs wurde für eine Spezifität nur Serum desselben Ursprungs verwendet.

Die Erythrozytensuspensionen wurden jeden Tag frisch angesetzt und vor Versuchsbeginn mit Coombs-Serum auf ihre wirksame Beladung hin überprüft. Durch die Coombstestung ergab sich außerdem eine Vergleichsmöglichkeit für die Reaktionsstärke der positiven Probandenserum , da sich die einzelnen Anti-D-Seren in ihrer Agglutinationsintensität zum Teil erheblich voneinander unterschieden. Die Tatsache , daß ich mich selbst als geeigneter Spender von O-Rh-positiven Erythrozyten erwies , ermöglichte für die gesamte Testreihe weitgehend einheitliche Untersuchungsbedingungen.

b.2 EIGENE ERGEBNISSE UND DISKUSSION

6.2.1 Anzahl der positiven Seren und Verteilung der einzelnen Spezifitäten

Auf das Vorkommen von Anti-Gm- und Anti-Inv-Antikörpern hin wurden insgesamt 1000 Seren untersucht , je 500 Normalseren und 500 Schwangerenseren. Eine Anti-Allotyp-Aktivität wurde bei 37 der Normalseren und bei 19 der Gravidenseren gefunden. 17 Normalseren und 7 Gravidenseren erwiesen sich als monospezifisch , 20 Normalseren und 12 Schwangerenseren zeigten eine positive Reaktion bei zwei oder mehr der untersuchten Spezifitäten. Einige der polyspezifischen Seren besaßen Antikörper gegen jeden der zur Testung verwendeten Allotypen ; in diesen Fällen muß wohl eine unspezifische Reaktion angenommen werden.

Läßt man letztere , fraglich positiven Befunde unberücksichtigt , so ergibt sich eine Anti-Allotyp-Häufigkeit von 7,2 % (n=36) bei den Normalseren und 3 % (n=15) bei den Gravidenseren. Der große Frequenzunterschied zwischen Normal- und Gravidenseren dürfte darauf zurückzuführen sein , daß die Normalseren ganz frisch , die Schwangerenseren dagegen nach jahrelanger tiefgekühlter Lagerung verarbeitet wurden. Durch wiederholtes Auftauen für andere Untersuchungen oder einen längeren Transport scheint die Qualität der

Schwangerenserien etwas beeinträchtigt worden zu sein , so daß niedrigtitrige Serien oder solche mit geringer Reaktionsstärke nicht mehr erfaßt werden konnten. Ein direkter Vergleich von Normalserien und Schwangerenserien ist daher leider nicht möglich , doch sollen im Folgenden der Vollständigkeit halber die Ergebnisse beider Untersuchungsreihen jeweils getrennt voneinander aufgeführt werden.

Die Gesamtzahl der ermittelten Einzelagglutinationen beträgt bei den Normalserien 68 , bei den Schwangerenserien 28 . Tab. 11 zeigt die Verteilung dieser Agglutinationen hinsichtlich der einzelnen Spezifitäten.

Tab.11: Verteilungsmuster der ermittelten Anti-Gm- und Anti-Inv-Spezifitäten

Anti-Allotyp	Anzahl der Einzelagglutinationen bei	
	Normalserien	Schwangerenserien
Anti-Gm(1)	16	7
Anti-Gm(2)	2	2
Anti-Gm(4)	6	2
Anti-Gm(6)	-	-
Anti-Gm(10)	11	3
Anti-Gm(12)	5	2
Anti-Gm(17)	7	3
Anti-Gm(21)	2	1
Anti-Inv(1)	19	8

Wie aus Tab. 11 hervorgeht , wurden die Spezifitäten

Anti-Gm(1) und Anti-Gm(10) sowie Anti-Inv(1) am häufigsten gefunden.

Für die hohe Frequenz der Anti-Gm(1)-Antikörper gibt es verschiedene mögliche Ursachen:

- Der Faktor Gm(1) ist auf den IgG₁-Molekülen lokalisiert , deren Anteil an der IgG-Gesamtfraktion etwa 70 - 80 % beträgt. Somit stehen bei verschiedenen Immunisierungsvorgängen wie Bluttransfusionen oder Gm-inkompatiblen Mutter-Kind-Kombinationen Gm(1)-geprägte Immunglobuline in verhältnismäßig hoher Anzahl zur Verfügung.
- Da in Europa bei etwa 13 % aller Schwangerschaften die Kombination Mutter Gm⁻¹/Kind Gm¹ vorliegt , ist allein aufgrund des Steinberg-Speiser-Phänomens mit einem ziemlich häufigen Auftreten von Anti-Gm(1)-Agglutinatoren zu rechnen , auch wenn diese nur in einigen Fällen über das Kindesalter hinaus persistieren
- Bei einer Gm(1)-Häufigkeit von 60 % innerhalb der europäischen Bevölkerung verbleibt eine große Anzahl von Gm(-1)-Personen , die bei entsprechender Immunisierung für eine Antikörperbildung in Frage kommen.
- Außerdem handelt es sich bei Gm(1) um einen Faktor mit hoher antigener Wirksamkeit (ALLEN u. KUNKEL 1966).

Antikörper gegen die mit Gm(1) assoziierten Faktoren Gm(2) , Gm(17) und Gm(21) wurden viel seltener gefunden. Während Gm(21) auf der γ_3 -Kette lokalisiert ist , eine

geringere Anti-Gm(21)-Frequenz also mit der quantitativen Minderzahl von Gm(21)-geprägten Ketten innerhalb der IgG-Gesamtfraktion zu erklären wäre , gehören Gm(2) und Gm(17) ebenso wie Gm(1) der IgG₁-Subklasse an. ALLEN und KUNKEL (1966) vertreten am Beispiel von Anti-Gm(2) die Ansicht , daß im Fall einer Immunisierung die hohe antigene Wirksamkeit von Gm(1) eine rasche und kräftige Antikörperantwort auslöst. Die Anwesenheit von Anti-Gm(1)-Antikörpern könnte dann eine spezifische Immunantwort auf den Gm(2)-Faktor verhindern , indem die durch den angelagerten Anti-Gm(1)-Antikörper veränderte sterische Konstellation einen weiteren Zutritt zum Gm(2)-Determinanten blockiert. Neben der unterschiedlichen antigenen Wirksamkeit der einzelnen Gm-Faktoren dürften Differenzen in der individuellen Immunantwort einen weiteren Einfluß auf die Frequenz der einzelnen Anti-Allotyp-Spezifitäten ausüben.

Innerhalb der Anti-Gm-Agglutinatoren stellten die Anti-Gm(10)-Antikörper bei meiner Untersuchung die zweitgrößte Gruppe dar. Der Faktor Gm(10) gehört dem sog. b-Komplex an , welcher bei der europäischen Bevölkerung in antithetischer Beziehung zum Faktor Gm(1) steht. Von der Häufigkeit der Personen her , die den Phänotyp Gm(-b) besitzen , bestehen also bei entsprechender Immunisierung auch im Fall von Gm(10) gute Möglichkeiten einer potentiellen Antikörper-

antwort.

Antikörper gegen den ebenfalls dem b-Komplex zugehörigen Determinanten Gm(12) wurden in geringerer Anzahl als Anti-Gm(10) gefunden , und - mit einer Ausnahme - stets in Verbindung mit diesem. Da eine Trennung der einzelnen Faktoren des b-Komplexes teilweise sehr schwierig ist , besteht durchaus die Möglichkeit , daß durch das verwendete Anti-D-Gm(10)-Serum auch andere Anti-Gm(b)-Spezifitäten miterfaßt wurden.

Antikörper gegen den Faktor Gm(4) , der bei Europiden fast immer gekoppelt mit den Hauptfaktoren des b-Komplexes auftritt , wurden seltener als Anti-Gm(10)-Agglutinatoren nachgewiesen ; sie traten meist , aber nicht immer kombiniert mit diesen auf.

Die größte Anzahl an Agglutinationen überhaupt wurde bei der Spezifität Anti-Inv(1) gefunden. Dies überrascht zunächst etwas , da ja Steinberg-Speiser-Phänomen , Bluttransfusionen und Gammaglobulininjektionen für die Genese der Anti-Inv-Bildung keine große Rolle zu spielen scheinen. Sieht man das Auftreten von Anti-Inv(1)-Antikörpern jedoch als Immunantwort auf verschiedene Umweltantigene an (s.Kap.5.3.3) , so ist ihr gehäuftes Vorkommen bei der Vielzahl von potentiellen Anti-Inv-Bildnern (in Deutschland sind nur etwa 13 % der Gesamtbevölkerung Inv(1)-Träger) nicht weiter ver-

wunderlich.

Bemerkenswert ist ferner , daß Anti-Gm(6) außer bei den wohl unspezifisch reagierenden Seren kein einziges Mal nachgewiesen werden konnte. Dies liegt zum einen sicher daran , daß gm(6) = Gm-like fast ausschließlich bei Negriden vorkommt , die Wahrscheinlichkeit einer Anti-Gm(6)-Sensibilisierung in Deutschland somit äußerst gering ist (obwohl Anti-Gm-like bereits bei verschiedenen Rheumapatienten gefunden wurde - s.Kap. 5.3.1). Zum anderen zeigte das mir zur Verfügung stehende Testserum Anti-D-Gm(6) schon in der Coombs-Testung eine so schwache Agglutinationsfähigkeit , daß mit seiner Hilfe sicher nur ein stark reagierendes Antiserum hätte erfaßt werden können.

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit den Resultaten anderer Autoren , so fallen die zum Teil erheblichen Frequenzunterschiede auf. WILSON und STEINBERG (1965) fanden nur bei 0,9 % aller untersuchten Erwachsenen Antikörper mit Gm-Spezifität , GABAY u.a. (1968) bei 1,7 % . In meiner Untersuchung dagegen wurden Anti-Gm-Antikörper bei 5,8 % (n=29) der Normalseren und 2,4 % (n=12) der Schwangerenseren nachgewiesen. Anti-Inv(1)-Aktivität trat bei 3,8 % (n=19) der Normalseren und 1,6 % (n=8) der Schwangerenseren auf. Da einige der polyspezifischen Seren Antikörper

sowohl gegen Gm- als auch gegen Inv-Determinanten besaßen , ergab sich eine Anti-Allotyp-Häufigkeit von 7,2 % (n=36) bei den Normalseren und von 3 % (n=15) bei den Gravidenserem. Tab. 12 bietet einen Überblick über die prozentuale Häufigkeit der einzelnen ermittelten Anti-Allotyp-Spezifitäten.

Tab.12: Prozentuale Häufigkeit der einzelnen Anti-Allotyp-Spezifitäten , bezogen auf das Gesamt-Untersuchungsgut

Anti-Allotyp	Frequenz bei	
	Normalseren	Schwangerenserem
Anti-Gm(1)	3,2 %	1,4 %
Anti-Gm(2)	0,4 %	0,4 %
Anti-Gm(4)	1,2 %	0,4 %
Anti-Gm(6)	-	-
Anti-Gm(10)	2,2 %	0,6 %
Anti-Gm(12)	1,0 %	0,4 %
Anti-Gm(17)	1,4 %	0,6 %
Anti-Gm(21)	0,4 %	0,2 %
Anti-Inv(1)	3,8 %	1,6 %

Eine Gegenüberstellung der Resultate einzelner Spezifitäten aus meiner Untersuchung mit denen anderer Autoren ergibt ebenfalls große Differenzen in der Häufigkeit. So ermittelte ich bei 3,2 % aller getesteten Normalseren Anti-Gm(1)-, bei 0,4 % Anti-Gm(2)- und bei 3,8 % Anti-Inv(1)- Antikörper. Einige

Vergleichswerte anderer Autoren lauten: 0,8 % für Anti-Gm(1) (MOUREAU u. BROCTEUR 1962) , 0,02 % für Anti-Gm(2) (ROPARTZ u. LENOIR 1960 , ROPARTZ u.a. 1960) , und 0,0025 % für Anti-Inv(1) (RITTER u. Mitarb. 1964). BENDER (1975) schreibt allerdings , daß Anti-Inv(1)-Antikörper häufig gefunden werden , ohne jedoch genauere Zahlenangaben zu machen.

Mehrere Möglichkeiten , die hohen Frequenzunterschiede zu erklären , bieten sich an:

- Die meisten der aufgeführten Untersuchungen wurden bereits vor etwa 20 Jahren durchgeführt , stammen also noch aus der Anfangszeit der Gm- und Inv-Diagnostik. Es ist daher anzunehmen , daß die Qualität der damals zur Verfügung stehenden Anti-D-Testseren oftmals nur den Nachweis reaktionsstarker Antiseren zuließ.
- Die Anti-Gm- und Anti-Inv-Bestimmung wurde in den ersten Jahren fast ausschließlich bei Zimmertemperatur durchgeführt (s. Kap. 6.2.5).
- Da die Suche nach Anti-Allotyp-Antikörpern meist nur zu dem Zweck erfolgte , brauchbare Antiseren für die Gm- und Inv-Testung zu ermitteln , wurden die Probandenserien häufig schon für den Suchtest 1 : 8 oder sogar 1 : 16 verdünnt , so daß niedrigtitrige Agglutinatoren unter Umständen gar nicht erfaßt wurden. Einige Autoren geben in ihren Arbeiten auch nur die Frequenzen brauchbarer Anti-

seren an.

Zu vollkommen anderen Ergebnissen bezüglich der Anti-Allotyp-Frequenzen gelangten HUMMEL und SEELING (1968). Mit der von ihnen angewandten Multipel-Dosis-Technik, welche die normale Hämagglutinationstechnik an Empfindlichkeit bei weitem übertrifft, stellten sie Anti-Gm(1)-, Anti-Gm(2)-, Anti-Gm(10)- und Anti-Inv(1)-Antikörper bei etwa 20 - 30 % aller untersuchten potentiellen Antikörperträger fest. Ihrer Theorie zufolge scheint es nicht ausgeschlossen, daß bei optimaler Nachweisempfindlichkeit bei jedem Menschen Antikörper gegen Globulingruppen zu finden wären. Beweise für die Richtigkeit dieser These wurden bisher jedoch noch nicht erbracht.

6.2.2 Angaben zu Titer und Reaktionsstärke

Die Austitrierung der im Antikörper-Suchverfahren ermittelten Anti-Gm- und Anti-Inv-positiven Seren erfolgte in den Verdünnungsstufen 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 usw.. Der niedrigste erfaßte Titer war 1:4 (bei der Anti-Gm(12)-Spezifität eines polyspezifischen Serums), der höchste 1:131 000 (bei einem monospezifischen Anti-Gm(10)-Serum). Normalerweise lagen die Titer zwischen 1:8 und 1:128. Abb. 5 gibt eine Übersicht über die Titerwerte der einzelnen Spezifitäten, getrennt nach mono- und polyspezi-

fischen Seren. Das Ergebnis wird dabei als Agglutinationstiter, d.h. als höchste Serumverdünnung, die noch eine Agglutination hervorruft, angegeben.

Abb.5: Maximaltiter der einzelnen Anti-Allotyp-Spezifitäten (nach Wärme- und Kälteagglutination) mit Gegenüberstellung der mono- und polyspezifischen Seren.

□ polyspezifisch

▨ monospezifisch

n Anzahl der Seren

T Titer

Normalseren und Schwangerenseran werden gemeinsam aufgeführt.

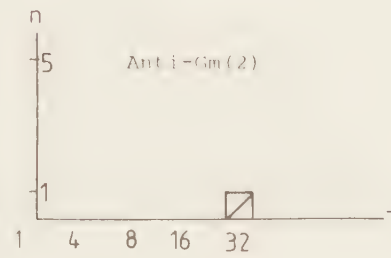
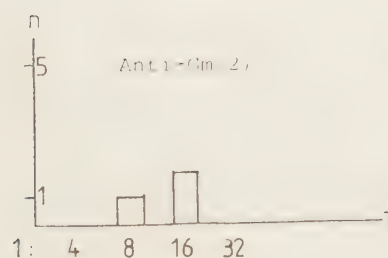
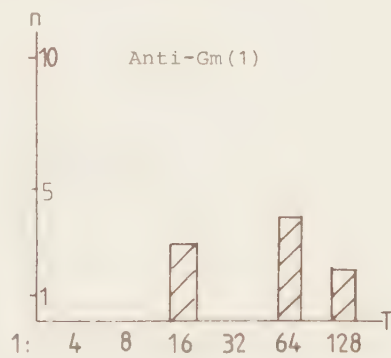
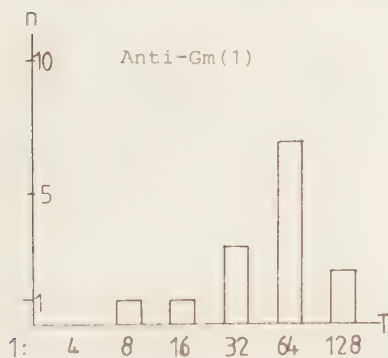


Abb.5 , Fortsetzung

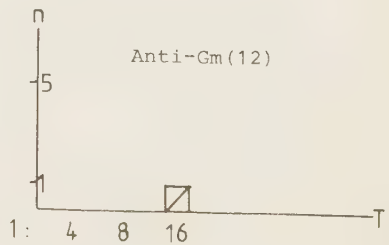
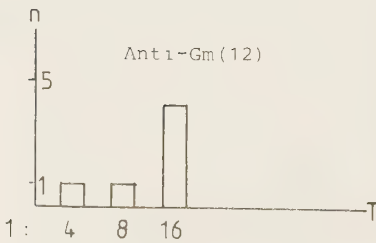
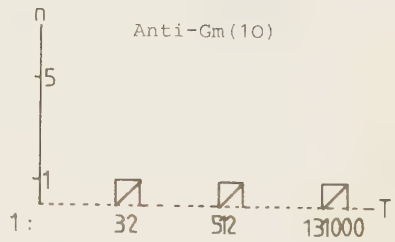
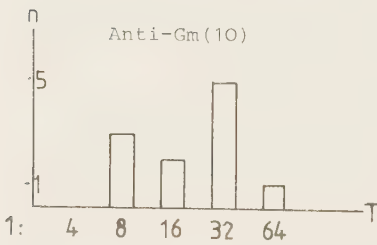
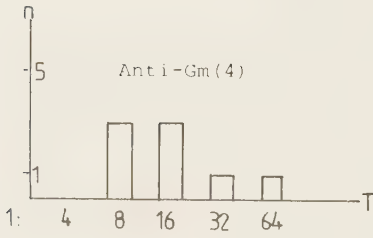
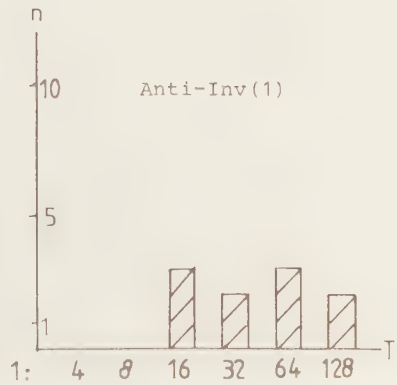
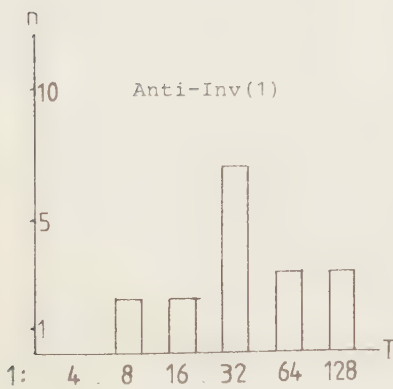
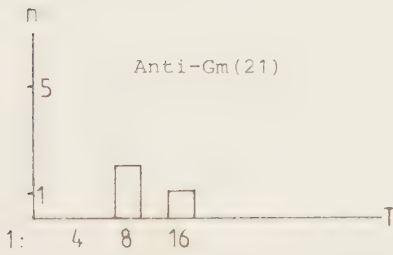
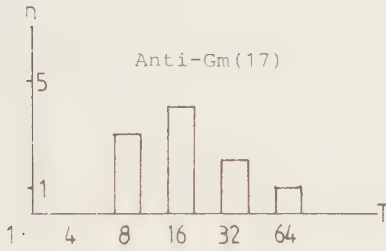


Abb.5 , Fortsetzung



Die höchsten Durchschnittstiter erreichten erwartungsgemäß Anti-Gm(1)- und Anti-Inv(1)-Antiseren. Außer-
gewöhnlich hohe Titerwerte zeigten zwei monospezifische
Antiseren gegen den Faktor Gm(10) , von denen das eine
bis zur Verdünnung 1 : 512 , das andere sogar bis zur
Verdünnung 1 : 131000 eine Hämagglutination hervorrief.
Beim Vergleich der Titerwerte von mono- und polyspezi-
fischen Antiseren ließ sich kein Unterschied im Ver-
halten der beiden Serumgruppen feststellen. Nähere
Erläuterungen dazu siehe Kap. 6.2.3 .

Die Reaktionsstärke der Antikörper-positiven Seren
wurde durch vier Agglutinationsstufen ausgedrückt und
mit den Symbolen + , ++ , +++ , ++++ dokumentiert
(s. Abb. 6).

Abb.6: Ausfallgrade beim Objektträger-Agglutinations-
versuch (aus HOLLMANN 1961)



- : keine Agglutination
- + : feinkörnige , mit bloßem Auge gerade noch wahr-
nehmbare Agglutination
- ++ : grobkörnige Agglutination
- +++ : feinflockige Agglutination
- ++++: grobflockige Agglutination

Vor jeder Testreihe wurde die Beladung der Erythrozyten
mit den entsprechenden Anti-D-Gm- bzw. Anti-D-Inv-Anti-

körpern im Coombstest überprüft. Da die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Testseren unterschiedlich ausfiel , ergab die Coombstestung einen guten Vergleichswert für die Reaktionsstärke der ermittelten Antiseren.

Tab. 13 zeigt das Verhalten der einzelnen Anti-Allo-
typ-Spezifitäten bezüglich Reaktionsstärke und Titer.
Es wird dabei der höchste für das jeweilige Serum
ermittelte Agglutinationsgrad dem Maximaltiter gegen-
übergestellt. Normalerweise wurden die höchsten Aus-
fallgrade in den niederen Verdünnungsstufen gefunden ,
konnten beim Vorliegen eines Prozonephänomens aber
auch im mittleren Titerbereich angetroffen werden.
Titer und Reaktionsstärke zeigten meistens eine ver-
hältnismäßig gute Übereinstimmung - je höher der
Agglutinationsgrad , desto höher der Titer. Doch wur-
den auch Ausnahmefälle gefunden , in denen entweder
schwach reagierende Seren bis in hohe Verdünnungs-
stufen nachweisbar blieben oder solche mit kräftiger
Agglutinationsfähigkeit nur sehr niedrige Titer er-
gaben.

Die meisten reaktionsstarken Antiseren konnten wiederum
den Spezifitäten Anti-Gm(1) , Anti-Gm(10) und Anti-
Inv(1) zugeordnet werden , die ja auch die höchsten
Frequenz- und Titerwerte aufwiesen. Für die Bestimmung
dieser Anti-Alloypen waren auch die besten Anti-D-

Seren vorhanden , während für Anti-Gm(6) und Anti-Gm(21) schon aufgrund der qualitativ schlechten Testseren eine hohe Ausbeute nicht erwartet werden konnte.

Tab.13: Reaktionsstärke und Titer der einzelnen Anti-Gm- und Anti-Inv-Spezifitäten.

Agglutinationen von Normal- und Schwangerenserum sind gemeinsam aufgeführt. Der durch die Coombstestung ermittelte Vergleichswert für die maximale Reaktionsstärke der Anti-D-Gm- und Anti-D-Inv-beladenen Erythrozyten wird bei jedem Anti-Allotypen angegeben.
n = Anzahl der gleichartig reagierenden Seren.

Anti-Allotyp mit Vergleichswert der Coombs-Testung	höchster Agglutinations- grad	Maximal- titer	Anzahl n
Anti-Gm(1)	+	1:8	1
Coombs ++++	+	1:16	3
	+++	1:16	1
	++	1:32	1
	+++	1:32	2
	++	1:64	6
	+++	1:64	4
	++++	1:64	1
	+	1:128	1
	+++	1:128	2
	++++	1:128	1
Anti-Gm(2)	+	1:8	1
Coombs +++	+	1:16	1
	++	1:16	1
	+	1:32	1
Anti-Gm(4)	+	1:8	3
Coombs +++	+	1:16	3
	++	1:32	1
	++	1:64	1
Anti-Gm(6)	-	-	-
Coombs +			

Tab.13 , Fortsetzung

Anti-Allotyp mit Vergleichswert der Coombs-Testung	höchster Agglutinations- grad	Maximal- titer	Anzahl n
Anti-Gm(10)	+	1:8	1
Combs ++++	++	1:8	2
	+	1:16	1
	++	1:16	1
	++	1:32	5
	+++	1:32	1
	+++	1:64	1
	+++	1:512	1
	++++	1:131000	1
Anti-Gm(12)	+	1:4	1
Coombs +++	+	1:8	1
	+	1:16	3
	++	1:16	2
Anti-Gm(17)	+	1:8	1
Combs +++	++	1:8	2
	+	1:16	2
	++	1:16	2
	+	1:32	1
	+++	1:32	1
	+++	1:64	1
Anti-Gm(21)	+	1:8	2
Coombs ++	+	1:16	1
Anti-Inv(1)	+	1:8	2
Combs ++++	+	1:16	3
	++	1:16	2
	+	1:32	4
	++	1:32	5
	++	1:64	4
	+++	1:64	2
	+	1:128	1
	++	1:128	1
	+++	1:128	3

6.2.3 Erläuterungen zur Monospezifität oder Polyspezifität der positiven Anti-Allotyp-Seren

Von den 36 Anti-Allotyp-positiven Normalseren wurde bei 17 eine Antikörperaktivität für nur eine der untersuchten Spezifitäten gefunden, bei den 15 positiven Schwangerenseren zeigten 7 eine monospezifische Reaktion. Die Verteilung der monovalenten Anti-Allotypen auf die einzelnen Spezifitäten ist in Tab. 14 dargestellt (s.auch Abb. 7).

Tab.14: Anzahl und Verteilung der monospezifischen Antiseren.

Anti-Allotyp	Normalseren	Schwangerenseren
Anti-Gm(1)	5	4
Anti-Gm(2)	1	-
Anti-Gm(4)	-	-
Anti-Gm(6)	-	-
Anti-Gm(10)	3	-
Anti-Gm(12)	1	-
Anti-Gm(17)	-	-
Anti-Gm(21)	-	-
Anti-Inv(1)	7	3

Bei den Schwangerenseren wurde nur Anti-Gm(1) und Anti-Inv(1) in monospezifischer Form gefunden; auch bei den Normalseren gehörte die Mehrzahl der monovalenten Agglutinatoren diesen beiden Antikörpergruppen an.

Es muß darauf hingewiesen werden , daß die Monospezifität der aufgeführten Seren nicht bewiesen ist , denn die Untersuchung erfaßte nur Antikörper gegen einige der bisher bekannten Allotyp-Determinanten. Allerdings zeigten die meisten dieser "monospezifischen" Antiseren eines der Hauptmerkmale der SNagg-Antikörper , nämlich verhältnismäßig niedrige Titer. Mit Ausnahme der beiden hochtitrigen Anti-Gm(10)-Seren erreichte keines eine höhere Verdünnungsstufe als 1 : 128 (vgl. Abb. 5) , so daß ihre Zugehörigkeit zumindest zu den SNagg-Seren als sehr wahrscheinlich angenommen werden kann.

Antikörper gegen zwei oder mehr der getesteten Spezifitäten besaßen 19 der Normalseren und 8 der Schwangerenser. Im Durchschnitt entfielen auf ein polyspezifisches Serum 2,65 Agglutinationen. Abb. 7 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Anti-Allotypen mit einer Gegenüberstellung ihrer mono- und polyspezifischen Anteile.

Die Spezifität Anti-Gm(6) , die nur in den wohl unspezifisch reagierenden Seren gefunden wurde , blieb bei dieser Aufstellung unberücksichtigt.

Abb.7 : Häufigkeit der einzelnen Anti-Gm- und
Anti-Inv-Antikörper sowie ihre Verteilung
nach Mono- oder Polyspezifität

n Anzahl der Antikörper-positiven Seren

G Gesamtzahl

p polyspezifisch

m monospezifisch

□ Normalseren

▨ Schwangerenserren

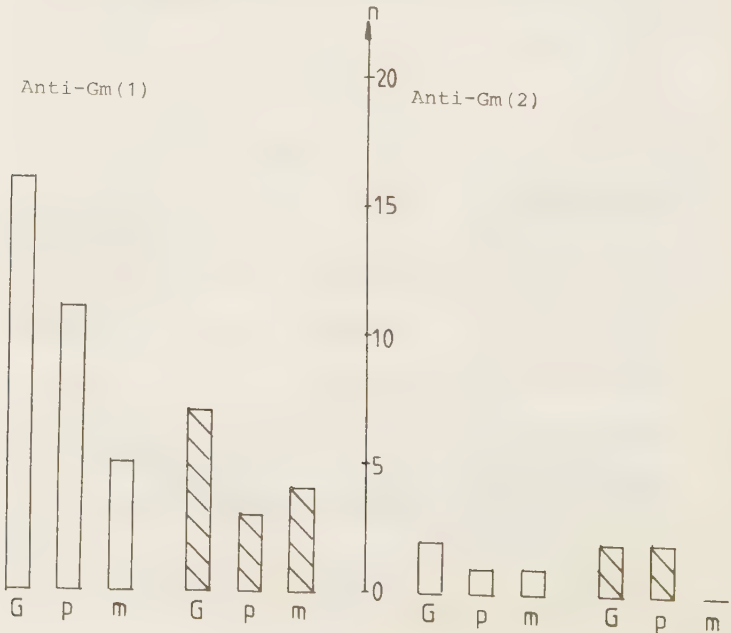


Abb.7: Fortsetzung

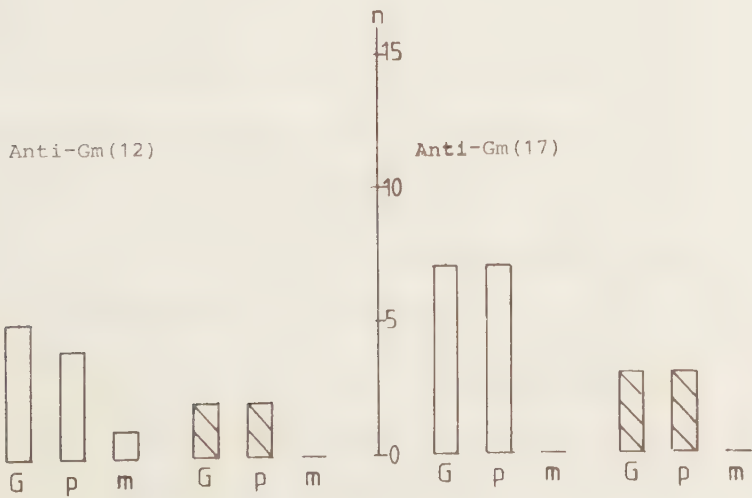
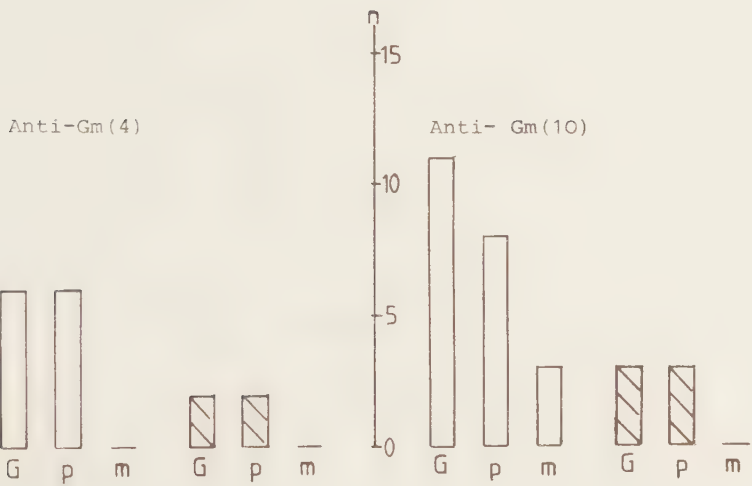
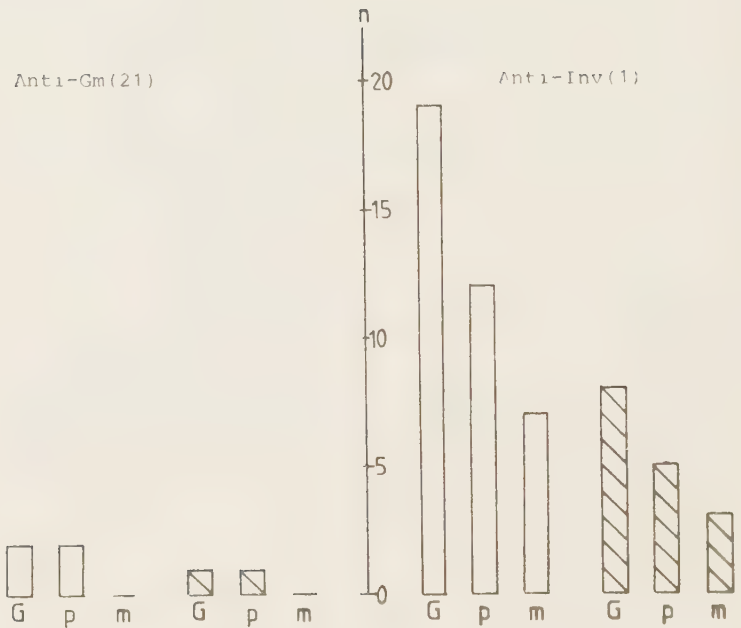


Abb.7: Fortsetzung



Wie aus Abb. 7 zu ersehen ist , überwog bei allen untersuchten Spezifitäten die polyvalente Erscheinungsform gegenüber der monovalenten. Anti-Gm(4) , Anti-Gm(17) und Anti-Gm(21) wurden nur in polyspezifischen Seren gefunden.

Die Bezeichnung "polyspezifisch" in Zusammenhang mit den Anti-Inv(1)-Seren ist nicht ganz korrekt. Es wurde ja nicht der Nachweis unterschiedlicher Anti-Inv-Allotypie erbracht , sondern das gemeinsame Vorkommen von Anti-Gm- und Anti-Inv(1)-Aktivität in ein und demselben Serum ermittelt. Eine Kombination von Anti-

Gm- und Anti-Inv(1)-Antikörpern lag bei 12 der 19 polyspezifischen Normalseren und bei 5 der 8 polyspezifischen Schwangerenserum vor , also in jeweils 63 % der Fälle. Da die Gm- und Inv-Marker zwei voneinander unabhängige Systeme darstellen , erscheint eine gleichzeitig bestehende Sensibilisierung gegen beide Allotypgruppen durchaus möglich. Das kombinierte Vorhandensein von Anti-Gm- und Anti-Inv-Antikörpern wurde übrigens schon 1964 von ROPARTZ und Mitarb. im Serum eines polytransfundierte Patienten beobachtet.

Ragg-Seren , wie polyspezifische Anti-Gm-Seren in der Literatur normalerweise bezeichnet werden , sollen höhere Titer aufweisen als die SNagg-Seren. Ein Vergleich der Titer von mono- und polyspezifischen Seren aus meiner Untersuchung erbrachte jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (s.Abb.5). Diese Tatsache läßt sich folgendermaßen erklären: VIERUCCI hat bereits 1965 im Serum eines polytransfundierte Patienten das gleichzeitige Vorkommen von Anti-Gm(1) und Anti-Gm(2) entdeckt und aus diesem Befund auf das Vorhandensein einer Antikörpergruppe geschlossen , die zwischen Raggs und SNaggs einzuordnen ist. Untersuchungen von BRAESS (1967) , HUMMEL und SEELING (1968) und ECONOMIDOU (1971) haben dann ergeben , daß in SNagg-Seren - entgegen der weitverbreiteten Ansicht einer obligaten Monospezifität - durchaus ge-

mischte Anti-Allotyp-Aktivitäten vorliegen können. Es ist daher naheliegend , daß zumindest ein Großteil der von mir nachgewiesenen polyspezifischen Seren der SNagg-Gruppe zuzurechnen ist. Dafür spricht auch das häufige Vorkommen von Anti-Inv(1)-Antikörpern , deren Vorhandensein bisher nur in SNagg-Seren ermittelt wurde.

Da mir keinerlei Angaben über eventuelle Krankheitsbefunde der Probanden vorlagen , kann ich keine Aussage über Beziehungen zwischen Erkrankungen und den ermittelten Anti-Allotypen machen. Bekannt ist nur , daß die Seren von schwangeren Frauen und freiwilligen Blutspendern , also größtenteils von jüngeren Personen , stammen. Nach WALLER und Mitarb.(1964) besitzen aber maximal 4 % der unter 60-jährigen nachweisbare Rheumafaktoren. Da bei weitem nicht alle R.A.-positiven Seren Gm-Antikörper aufweisen , spricht auch die Herkunft der Probandenserien gegen einen größeren Ragg-Anteil in meinem Untersuchungsgut .

Von Interesse ist noch die Frage , ob bei den polyvalenten Seren Kombinationen bestimmter Anti-Allotypen besonders häufig vorkommen (Abb.8).

Abb.8: Häufigkeit (n) bestimmter Anti-Allotyp-Kombinationen bei 27 polyvalenten Seren.

Die 19 Normalseren und 8 Gravidenseran werden gemeinsam aufgelistet.

1	2	Anti-Gm						Anti-Inv 1	Anzahl n
		4	6	10	12	17	21		
				x	x				4
				x				x	2
		x						x	2
		x		x				x	3
		x		x	x			x	1
x		x		x	x	x		x	1 ⁺
x		x				x		x	1 ⁺
x						x		x	2
x	x							x	1
x								x	3
	x							x	1
x	x					x	x		1
x						x	x		2
x						x			3

Ein sehr auffälliges Anti-Allotyp-Muster kann zunächst nicht gefunden werden. Die häufigsten Kombinationen sind Anti-Gm(10) / Anti-Gm(12) viermal , Anti-Gm(4) / Anti-Gm(10) / Anti-Inv(1) dreimal , Anti-Gm(1) / Anti-Gm(17) dreimal und Anti-Gm(1) / Anti-Inv(1) ebenfalls dreimal.

Wichtiger ist jedoch , daß sich zwei große Verteilungs-

gruppen von Anti-Allotypen erkennen lassen , welche die in der europiden Bevölkerung beobachtete anti-thetische Beziehung von Gm(4) , gekoppelt mit den Hauptfaktoren des b-Komplexes einerseits , zu Gm(1) , gekoppelt mit Gm(2) , Gm(17) und Gm(21) andererseits , widerspiegeln. Nur in zwei Fällen (in Abb.8 mit ⁺ gekennzeichnet) konnten gleichzeitig Antikörper gegen Gm(1) und Gm(4) ermittelt werden ; Beispiele für das gemeinsame Vorkommen von Antikörpern gegen Gm(1) und gegen den mit Gm(4) gekoppelten b-Komplex sind bekannt (HARBOE 1960).

Das häufige simultane Auftreten von Anti-Gm- und Anti-Inv(1)-Antikörpern wurde bereits besprochen.

6.2.4 Das Auftreten des sog. Prozonenphänomens

Bei 7 der in meiner Untersuchung ermittelten Anti-Allotyp-Seren (6 Normalseren und ein Gravidenserum) wurde ein sog. Prozonenphänomen beobachtet.

Unter Prozonen oder Hemmzonen versteht man das Auftreten negativer Reaktionszonen bei niederen Serumverdünnungen , während höhere Verdünnungsstufen einen positiven Reaktionsausfall zeigen.

Diese Prozonen entstehen häufig , wenn im Antigen-Antikörpergemisch ein sehr hoher Antikörperüberschuß vorhanden ist , so daß sämtliche Rezeptor-Bindungsstellen mit je einem Agglutininmolekül besetzt sind

und dadurch eine Agglutination verhindert wird.
Bei stärkerer Verdünnung des Testserums wird dieses
Antigen-Antikörper-Mißverhältnis ausgeglichen , die
Agglutinationsreaktion kann ungestört ablaufen
(HOLLMANN 1961).

Im Fall der Ragg-Seren führen einige Autoren den
häufigen Nachweis von Prozonenphänomenen auf das
gleichzeitige Vorhandensein von Anti-Gm-Merkmal und
entsprechendem Agglutinator zurück (s.Kap. 5.3.1).

In meiner Untersuchung wurden Prozonenphänomene in
folgenden Fällen gefunden: zweimal bei Anti-Gm(10)-
Seren , dreimal bei Anti-Inv(1)-Seren und zweimal
bei Seren mit der Kombination Anti-Gm(1) / Anti-Inv(1).
Jedes dieser Seren zeigte eine starke Reaktions-
fähigkeit und Maximaltiter von 1 : 64 und darüber.
Das Auftreten der Prozonenphänomene nur bei mono-
spezifischen Seren oder solchen mit der Kombination
Anti-Gm / Anti-Inv , nicht aber bei Seren mit echter
Anti-Gm-Polyspezifität , kann als weiterer Hinweis
darauf gelten , daß die von mir ermittelten poly-
spezifischen Anti-Allotyp-Seren nicht dem Ragg-Typ
angehören , sondern eher der SNagg-Gruppe zuge-
rechnet werden müssen.

6.2.5 Anmerkungen zu Reaktionstemperatur und Reaktionszeit

In den ersten Jahren der Gm-Diagnostik führte man Gm-Nachweis und Anti-Gm-Antikörpersuche bei Zimmertemperatur durch , wobei die Reaktionszeit mit drei bis sechs Stunden angegeben wurde (GRUBB u. LAURELL 1956 , MILGROM u. a. 1956 , ROPARTZ 1960).

FÜNFHAUSEN und Mitarb. (1961) beobachteten als erste , daß - bei sonst gleichbleibenden Reaktionsbedingungen - Schwankungen in der Raumtemperatur unterschiedliche Resultate hinsichtlich der Reaktionsstärke von Anti-Gm-Seren ergaben. Sie ließen daher die Reaktionen im Kühlschrank ablaufen und erreichten damit eine sofortige Verbesserung der Resultate und eine erhebliche Verkürzung der Reaktionszeit. Weitere Studien zeigten , daß sich die Anti-Gm-Seren hinsichtlich ihres Temperaturoptimums ebenso verhalten wie andere Spontan-Antikörper in menschlichen Seren , die als normale Isoagglutinine den Kälteantikörpern angehören und daher am besten bei niederen Temperaturen reagieren. Im Gegensatz dazu zeichnen sich die Immunantikörper (Blutgruppenantikörper) durch ein hohes Temperatur-optimum aus.

Die Methode der Anti-Gm- und Anti-Inv-Bestimmung ist seit langem standardisiert ; als optimal für den Ablauf der Hämagglutination wird eine Reaktions-

temperatur von 4°C angesehen.

Bei meinen Untersuchungen ließ ich den Testansatz aus verdünntem Probandenserum und Erythrozytensuspension zunächst bei Zimmertemperatur reagieren. Nach 30 Minuten erfolgte die erste Ablesung der Resultate, anschließend wurde das Reaktionsgemisch in den Kühlschrank gegeben. Die zweite Ablesung nahm ich eine Stunde nach Testbeginn vor, die dritte eine weitere Stunde später.

Nach 30-minütiger Reaktion bei Zimmertemperatur zeigten nur 13 der Normalseren und 7 der Gravidenseren ein positives Ergebnis. Doch waren die ermittelten Titer meist niedrig und die Agglutinationen nur schwach ausgeprägt. Eine Ausnahme bildeten die beiden hochtitrigen Anti-Gm(10)-Seren, die bereits bei der ersten Ablesung hohe Titerwerte erkennen ließen.

Bei der zweiten Ablesung dagegen, nachdem die Testansätze 30 Minuten im Kühlschrank aufbewahrt worden waren, konnte bereits bei 33 der Normalseren und bei sämtlichen der als positiv ermittelten Gravidenseren (n = 15) ein Anti-Gm- oder Anti-Inv-Nachweis erbracht werden. Titer und Reaktionsstärke der schon bei der Erstablesung positiven Seren zeigten eine deutliche Verbesserung.

Die dritte Ablesung zwei Stunden nach Reaktions-

beginn ergab meist nur mehr geringfügige Veränderungen von Titer und Agglutinationsintensität der Anti-Gm- oder Anti-Inv-positiven Seren nach oben. Nur bei 3 der insgesamt 36 entdeckten Normalseren trat eine positive Antikörperreaktion erst nach zwei Stunden auf.

Die Testansätze wurden jeweils für weitere 24 Stunden im Kühlschrank belassen und anschließend nochmals überprüft. Bei dieser Kontrollablesung konnten die am Vortag ermittelten Ergebnisse ausnahmslos bestätigt werden , zusätzliche Anti-Gm- oder Anti-Inv-Antikörper wurden jedoch nicht mehr gefunden. Zwar ließen sich noch einige schwache Agglutinationen beobachten , doch zerfielen diese in der Wärme sofort wieder und dürften daher auf das Vorhandensein sog. "banaler" Kälteagglutinine zurückzuführen gewesen sein.

Das Ergebnis meiner Beobachtungen läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

Nur reaktionsstarke und hochtitrige Anti-Gm- und Anti-Inv-Seren zeigten bereits bei Zimmertemperatur eine positive Reaktion , doch wurde ihr Titeroptimum erst bei Kühlschranktemperatur erreicht. Schwache , niedrigtitrige Anti-Allotyp-Seren ließen sich überhaupt nur in der Kälte nachweisen.

Diese Befunde stimmen mit den Feststellungen von

MINO (1924) und PIOCH (1953) überein , wonach bei Antikörpern das Temperaturoptimum weitgehend eine Funktion des Titters ist , niedertitrige Antiseren also auch ein niedriges Temperaturoptimum aufweisen.

Hinsichtlich der Reaktionszeit wurde festgestellt , daß 48 von insgesamt 51 ermittelten Anti-Allotyp-Seren (= 94 %) bereits nach einer Stunde deutlich positive Reaktionen erkennen ließen und nur drei Seren (= 6 %) eine Reaktionszeit von zwei Stunden benötigten. Eine Ausdehnung der Untersuchungszeit auf 24 Stunden erbrachte keine weiteren positiven Ergebnisse.

6.2.6 Zusammenfassung

500 Normalseren und 500 Schwangerenserren wurden auf das Vorkommen von Antikörpern gegen die genetischen Marker Gm(1,2,4,6,10,12,17,21) und Inv(1) hin überprüft.

36 der Normalseren (= 7,2 %) und 15 der Schwangerenserren (= 3 %) enthielten Antikörper gegen einen oder mehrere der untersuchten Determinanten. Lagerungsbedingte Qualitätsunterschiede dürften für die große Differenz in der Antikörperfrequenz verantwortlich gewesen sein.

17 der Normalseren und 7 der Schwangerenserren wiesen nur einen der untersuchten Anti-Allotypen auf, 19 Normalseren und 8 Schwangerenserren besaßen eine polyspezifische Antikörperaktivität.

Von den 68 ermittelten Einzelagglutinationen der Normalseren und den 28 der Schwangerenserren ließen sich die meisten den Spezifitäten Anti-Gm(1), Anti-Gm(10) und Anti-Inv(1) zuordnen. Selten waren Anti-Gm(2)- und Anti-Gm(21)-Agglutinatoren; Anti-Gm(6)-Antikörper wurden überhaupt nicht gefunden.

Bei allen Anti-Allotyp-Spezifitäten überwog der Anteil polyspezifischer Seren gegenüber dem der monospezifischen. Anti-Gm(4)-, Anti-Gm(17)- und Anti-Gm(21)-Antikörper wurden nur in polyspezifischen Seren nachgewiesen.

Die Spezifitäten Anti-Gm(1) , Anti-Gm(10) und Anti-Inv(1) zeigten die höchsten Titer. Mit Ausnahme von zwei Anti-Gm(10)-Seren , die eine positive Reaktion bis zu Verdünnungsstufen von 1 : 512 bzw. 1 : 131000 erkennen ließen , lagen die Titerwerte zwischen 1 : 8 und 1 : 128. Monospezifische und polyspezifische Seren zeigten hinsichtlich der Höhe ihres Titers keinerlei Unterschiede.

Aus letzterer Beobachtung , aus dem häufigen Auftreten von Anti-Inv(1)-Agglutinatoren in Kombination mit Anti-Gm-Antikörpern und aus der Herkunft der Seren wurde der Schluß gezogen , daß zumindest ein Großteil der polyspezifischen Agglutinatoren eher dem SNagg-Typ als dem Ragg-Typ angehörte.

Eine Überprüfung der polyspezifischen Seren in Hinblick auf bestimmte Kombinationsmuster ihrer Anti-Allotypen ließ zwei Verteilungsgruppen erkennen , welche die in der europäischen Bevölkerung beobachtete antithetische Beziehung von Gm(4)/Gm(10) und anderen Faktoren des b-Komplexes einerseits , zu Gm(1) , gekoppelt mit Gm(2,17,21) , andererseits , wieder spiegelte. Anti-Gm(1) und Anti-Gm(4) wurden nur zweimal zusammen in einem Serum gefunden.

Bei fünf monospezifischen Seren und zwei Seren mit der Kombination Anti-Gm(1)/Anti-Inv(1) kam es zum Auftreten eines sog. Prozonenphänomens ; jedes dieser

Seren besaß eine starke Reaktionsfähigkeit mit
Maximaltitern von 1 : 64 oder darüber.

Das Reaktionsverhalten der Anti-Allotyp-Seren bei
Zimmer- und Kühlschranktemperatur ergab eine Über-
einstimmung mit der Theorie , daß bei Antikörpern
das Temperaturoptimum im Wesentlichen eine Funktion
des Titors darstellt.

LITERATURANGABEN

- 1 AHO,K. , LEIKOLA,J. , SIMONS,K.: Observations on human complete and incomplete 7 S γ -globulin antibodies against red cells and their interactions with the rheumatoid factor.
Acta path. microbiol.scand. 62 (1964) 589
- 2 ALEPA,F.P. , STEINBERG,A.G.: The production of anti-Gm reagents by rhesus monkeys immunized with pooled human gamma globulin.
Vox Sang. 9 (1964) 333
- 3 ALLEN,J.C. , KUNKEL,H.G.: Antibodies to genetic types of gamma globulin after multiple transfusions.
Science 139 (1963) 418
- 4 ALLEN,J.C. , KUNKEL,H.G.: Antibodies against γ -globulin after repeated blood transfusions in Man.
J.clin. Invest. 45 (1966) 29
- 5 BAGLIONI,C. , ALESCIO-ZONTA,L. , CIOLI,D. , CARBONARA,A.: Allelic antigenic factor Inv(a) of the light chains of human immunoglobulins: chemical basis.
Science 152 (1966) 1517
- 6 BENDER,K.: Immunglobuline I.Genetik der Antikörperbildung. Immunglobuline II. Allotypen des Menschen (Gm,Inv,A_m,Mm).
Handbuch der Humangenetik (Becker,P.E. ,Hrsg.),Bd.I/3, Thieme Verl. , Stuttgart , 1975 , 223,244
- 7 BLANC,M. , DUCOS,J. , RUFFIE,J.: Un nouvel allotype Gm chez l'homme: le facteur Bet "marqueur" racial probable.
C.R.Acad.Sci. 271 (1970) 145
- 8 BPAESS,P.F.: Zur Frage der Spezifität der SNagg-Testsysteme für die Gammaglobulinpolymorphismen Gm und Inv.
Inaug.-Diss. (med.) , Freiburg im Breisgau 1967
- 9 BRANDTZAEG,B. , FUDENBERG,H. , MOHR,J.: The Gm(r) serum group.
Acta genet. 11 (1961) 170
- 10 BROCTEUR,J. , MOUREAU,P.: Un cas d'application pratique des groupes plasmatiques Gm à l'identification de taches de sang.
Ann. Méd. lég. 44 (1964) 315

- 11 BUNDSCHUH,G. , SCHNEEWEISS,B.: Immunologie .
Fischer Verl. , Stuttgart , New York 1976
- 12 COHN,M.: The take-home lesson.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 190 (1971) 529
- 13 DEICHER,A. , SCHUPP,E.: Frequenzen von Gm-Serum-
Gruppen bei der primär-chronischen Polyarthrititis.
Z. Rheumaforsch. 22 (1963) 69
- 14 DREYER,W.J. , BENNETT,J.C.: The molecular basis
of antibody formation: a paradox.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 54 (1965) 864
- 15 ECONOMIDOU,J. , CONSTANTOULAKIS,M. , AUGOUSTAKI,O ,
ADINOLFI,M.: Frequency of antibodies to various
antigenic determinants in polytransfused patients
with homozygous Thalassaemia in Greece.
Vox Sang. 20 (1971) 252
- 16 EDELMAN,G.M.: Antibody structure and molecular
immunology.
Science 180 (1973) 830
- 17 EDELMAN,G.M. , CUNNINGHAM,B.A. , GALL,W.E. ,
GOTTLIEB,P.D. , RUTISHAUSER,U. , WAXDAL,M.J.:
The covalent structure of an entire γ G immuno-
globulin molecule.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 63 (1969) 78
- 18 EICHENWALD,H.F. , SHINEFIELD,H.R.: Antibody
production by the human fetus.
J. Pediat. 63 (1963) 870
- 19 FISCHER,K.: Immunhämatologische und klinische
Befunde bei einem Transfusionszwischenfall
infolge Gm(a)-Antikörperbildung.
Proc. 10th Congr. Int. Soc. Blood Transf.
Stockholm , 1964
- 20 FLEISCHMANN,J.B.: Synthesis of the rabbit gamma
& heavy chain.
Cold Spring Harbour Symposia on Quantitative
Biology , 32 (1967) 233
- 21 FRANGIONE,B , FRANKLIN,E.C. , FUDENBERG,H.H. ,
KOSHLAND,M.E.: Structural studies of human
 γ G-myeloma proteins of different antigenic
subgroups and genetic specificities.
J. exp. Med. 124 (1966) 715

- 22 FRANKLIN, E.C. , FUDENBERG, H.H. , MELTZER, H. ,
STANWORTH, D.R.: The structural basis for genetic
variations of normal human γ -globulins.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 48 (1962) 914
- 23 FRIEDLAENDER, J.S. , STEINBERG, A.G.: Anthropological
significance of gamma globulin (Gm and Inv) antigens
in Bougainville Island, Melanesia.
Nature 228 (1970) 59
- 24 FUDENBERG, H.H. , FUDENBERG, B.R.: Antibody to
hereditary human gamma-globulin (Gm) factor
resulting from maternal-fetal incompatibility.
Science 145 (1964) 170
- 25 FUDENBERG, H.H. , KUNKEL, H.G.: Specificity of the
reaction between rheumatoid factors and gamma
globulin.
J. exp. Med. 114 (1961) 257
- 26 FUDENBERG, H.H. , STIEHM, E.R. , FRANKLIN, E.C. ,
MELTZER, M. , FRANGIONE, B.: Antigenicity of
hereditary human gammaglobulin (Gm) factors.
Biological and biochemical aspects.
Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol. 29 (1964) 463
- 27 FUDENBERG, H.H. , PINK, J.R.L. , STITES, D.P. ,
WANG, A.C.: Basic Immunogenetics.
Oxford University Press , London 1972
- 28 FUDENBERG, H.H. , STITES, D.P. , CALDWELL, J.L. ,
WELLS, J.V.: Basic and clinical Immunology.
Lange Medical Publications , Los Altos , 1980
- 29 FÜNFHAUSEN, G. , PROKOP, O. , RUNGE, H.: Untersuchun-
gen über die Temperaturamplitude von Anti-Gm-Seren.
Zeitschr. Immunitätsforsch. 122 (1961) 157
- 30 GAARDER, P.J. , NATVIG, J.B.: Two new antigens of
human IgG "Non b^O" and "Non b^I" related to the
Gm system.
J. Immunol. 108 (1972) 617
- 31 GABAY, P. , LILLE-SZYSZKOWICZ, J. , PODLIACHOUK, L. ,
EYQUEM, A. , BOURDIN, J.S. , SARACINO, R.T.:
Antiglobulin and anti-Gm antibodies in patients
with malignant tumors.
Vox Sang. 14 (1968) 233
- 32 GIBLETT, E.R.: Genetic markers in human blood.
Blackwell Scientific Publications , Oxford ,
Edinburgh , 1969

- 33 GÖHLER, W.: Genetische Untersuchungen zum Gm-System.
Habilitationsschrift , Leipzig , 1966
- 34 GOLD, E.R. , FUDENBERG, H.H.: Chromic chloride: a coupling reagent for passive hemagglutination reactions.
J. Immunol. 99 (1967) 859
- 35 GOLD, E.R. , MARTENSSON, L. , ROPARTZ, C. , RIVAT, L. , ROUSSEAU, P.Y.: Gm(f)- a determinant of human γ globulin ; preliminary communication.
Vox Sang. 10 (1965) 299
- 36 GREY, H.M. , KUNKEL, H.G. : H chain subgroups of myeloma proteins and normal 7 S γ -globulin.
J. exp. Med. 120 (1964) 253
- 37 GRUBB, R.: Agglutination of erythrocytes coated with "incomplete" anti-Rh by certain rheumatoid arthritic sera and some other sera. The existence of human serum groups.
Acta path. microbiol. scand. 39 (1956) 195
- 38 GRUBB, R.: The relationship between the Gm serum groups and the rheumatoid arthritic serum factor.
In: Immunopathology , 1st International Symposium Basel/Seelisberg , (1958) S.359
Benno Schwabe , Basel
- 39 GRUBB, R.: A notation for the Gm groups.
Nature 189 (1961) 845
- 40 GRUBB, R.: Hereditary gamma globulin groups in Man.
Am. J. Hum. Genet. 13 (1961) 171
- 41 GRUBB, R.: The Gm groups and their relation to rheumatoid arthritis serology.
Arthr. and Rheum. 4 (1961) 195
- 42 GRUBB, R.: The genetic markers of human immunoglobulins.
Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York , 1970
- 43 GRUBB, R. , LAURELL, A.B.: Hereditary serological human serum groups.
Acta path. microbiol. scand. 39 (1956) 390
- 44 GRUBB, R. , KORNVALL, G. , MARTENSSON, L.: Some aspects of the relations between rheumatoid arthritis , anti-gammaglobulin factors and the polymorphism of human gammaglobulin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 124 (1965) 865

- 45 HALPERN, M.S. , KOSHLAND, M.E.: Novel subunit in secretory IgA.
Nature 228 (1970) 1276
- 46 HARBOE, M.: A new hemoagglutinating substance in the Gm system , anti-Gm^D.
Acta path. microbiol. scand. 47 (1959) 191
- 47 HARBOE, M.: Quantitative studies on the hemagglutination inhibition reaction for determination of the Gm-types.
Acta path. microbiol. scand. 47 (1959) 199
- 48 HARBOE, M.: Relation between Gm types and hemagglutinating substances in rheumatoid sera.
Acta path. microbiol. scand. 50 (1960) 89
- 49 HARBOE, M. , LUNDEVALL, J.: A new type in the Gm system.
Acta path. microbiol. scand. 45 (1959) 357
- 50 HARBOE, M. , OSTERLAND, C.K. , MANNIK, M. , KUNKEL, H.G.: Genetic characters of human γ -globulins in myeloma proteins.
J. exp. Med. 116 (1962) 719
- 51 HESS, M. , BÜTLER, R.: Anti-Gm specificities in sera of rhesus monkeys immunized with human gamma globulin.
Vox Sang. 7 (1962) 93
- 52 HILL, R.L. , DELANEY, R. , FELLOWS, R.E. , LEBOVITZ, H.E.: The evolutionary origins of the immunoglobulins.
Proc. nat. Acad. Sci. 56 (1966) 1762
- 53 HOLLANDER, J.L. , RAWSON, A.J.: Gamma-globulin , rheumatoid factors and rheumatoid arthritis.
Bull. rheum. Dis. 18 (1968) 502
- 54 HOLLMANN, L.: Bakteriologie und Serologie.
Thieme Verl. Stuttgart , 1961
- 55 HOOD, L. , WATERFIELD, M.D. , MORRIS, J. , TODD, C.W.: Light chain structure and theories of antibody diversity.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 190 (1971) 26
- 56 HUMMEL, K. , SEELING, W.: Nachweis unterschwelliger Gm-Inv-Antikörper in menschlichen Seren mit Hilfe der Multipel-Dosis-Technik. 2. Mitteilung.
Z. Immun. Forsch. 136 (1968) 362

- 57 IJJI,R.: On the Gm(m) factor.
Proc. Jap. Acad. 41 (1965) 963
- 58 JACQUELINE,F. , PODLIACHOUK,L. , EYQUEM,A.:
Evolution of the anti-Gm substances and of the
reactivity of rheumatoid sera for human red
cells sensitized with 3 different Anti-Rh sera
or immune rabbit sera and for F.II Latex.
Arthr. and Rheum. 7 (1964) 110
- 59 KABAT,E.A.: The paucity of species-specific
amino acid residues in the variable regions of
human and mouse Bence-Jones proteins and its
evolutionary and genetic implications.
Proc. nat. Acad. Sci. 57 (1967) 1345
- 60 KABAT,E.A.: Unique features of the variable
regions of Bence-Jones proteins and their
possible relation to antibody complementarity.
Proc. nat. Acad. Sci. 59 (1968) 613
- 61 KABAT,E.A. , WU,T.T.: Attempts to locate
complementarity-determining residues in the
variable positions of light and heavy chains.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 190 (1971) 382
- 62 KACPRZAK-BERGMAN,J. , LUCZKIEWICZ-MULCZYKOWA,A.:
Anti-Gm and Anti-Inv antibodies in children during
the course of clinical infectious Mononucleosis
syndrome.
Arch. Immunol. Ther. Exp. 26 (1978) 185
- 63 KHALAP,S. , PEREIRA,M. , RAND,S.: Gm and Inv
grouping of bloodstains.
Med.Sci. Law 16 (1976) 40
- 64 KIPPS,A. , DAVIE,M.J. , WHITEHEAD,P.H.: Inv and
Gm markers in saliva and semen.
6. Intern. Tagung der Gesellschaft für Blut-
gruppenkunde, Innsbruck 2.-5. Okt. 1975
- 65 KLEMPERER,M.R. , HOLBROOK,E.R. , FUDENBERG,H.H.:
Gm(20) , a new hereditary gamma globulin factor.
Am. J. hum. Genet. 18 (1966) 433
- 66 KRONVALL,G.: Gm(f) activity of human gamma globulin
fragments.
Vox Sang. 10 (1965) 303
- 67 KUNKEL,H.G. , YOUNT,W.J. , LITWIN,S.D.:
Genetically determined antigen of the Ne subgroup
of gamma-globulin: detection by precipitin analysis.
Science 154 (1966) 1041

- 68 KUNKEL, H.G. , NATVIG, J.B. , JOSLIN, G.F.:
A "leopore" type of hybrid γ -globulin
Proc. nat. Acad. Sci. 62 (1969) 144
- 69 KUNKEL, H.G. , SMITH, W.K. , JOSLIN, F.G. ,
NATVIG, J.B. , LITWIN, S.D.: Genetic marker of
the γA_2 subgroup of γA immunoglobulins.
Nature 223 (1969) 1247
- 70 KUNKEL, H.G. , JOSLIN, F.G. , PENN, G.M. , NATVIG, J.B.:
Genetic variants of γG_4 globulin. A unique relation-
ship to other classes of γG globulin.
J. exp. Med. 132 (1970) 508
- 71 LAWLER, S.D. , COHEN, S.: Distribution of allotypic
specificities on the peptide chains of human
gamma-globulin.
Immunology 8 (1965) 206
- 72 LENNOX, E.S. , KNOFF, P.M. , MUNRO, A.J. ,
PARKHOUSE, R.M.E.: A search for biosynthetic
subunits of light and heavy chains of immunoglobulins.
Cold Spring Harbour Symposia on Quantitative
Biology 32 (1967) 249
- 73 LINNET-JEPSEN, P.: Undersøgelser over Gm(a) faktoren ,
specielt i det første leveaar. (With an English
Summary)
Diss. Aarhus , Danmark , 1965
- 74 LITWIN, S.D. , KUNKEL, H.G.: A γ globulin genetic
factor related to Gm(a) but localized to a
different portion of the same heavy chains.
Nature 210 (1966) 866
- 75 LITWIN, S.D. , KUNKEL, H.G.: The genetic control of
 γ -globulin heavy chains. Studies of the major
heavy chain subgroup utilizing multiple
genetic markers.
J. exp. Med. 125 (1967) 847
- 76 Litwin, S.D. , Kunkel , H.G.: The relationship
between the Inv(1) and (2) genetic antigens of
kappa human light chains.
J. Immunol. 99 (1967) 603
- 77 LUNDEVALL, J.: Utviklingen av egenskaperne Gm(a)
og Gm(b) etter fødselen.
Forth. Nord. rettsmed. Foren 2 møte 169 , Oslo (1964)
- 78 LUNDEVALL, J.: The development of factor Gm(x)
after birth.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 17 , Suppl.84 (1965) 246

- 79 MARRACK, J.R. , RICHARDS, C.B. , KELUS, A.:
Antigenic specificity of hydrolysis products of
 γ -globulines.
In: Protides of the Biological Fluids , Bd. IX
(PEETERS , H. Hrsg.) , Elsevier , New York
1961 , S.200
- 80 MARTENSSON, L.: Anti-Gm molecules with distinctly
different physicochemical properties.
Acta path. microbiol. scand. 56 (1962) 352
- 81 MARTENSSON, L. , FUDENBERG, H.H.: Gm genes and
 γ G-globulin synthesis in the human fetus.
J. Immunol. 94 (1965) 514
- 82 MARTENSSON, L. , VAN LOGHEM, E. , MATSUMOTO, H. ,
NIELSEN, J.: Gm(s) and Gm(t): genetic determinants
of human γ -globulin. Vox Sang. 11 (1966) 393
- 83 MAYR, W.R. , MICKERTS, D.: Untersuchungen zur
Antikörperbildung im γ -Globulinsystem Inv.
Schweiz. med. Wschr. 102 (1972) 361
- 84 MELTZER, M. , FRANKLIN, E.C. , FUDENBERG, H.H. ,
FRANGIONE, B.: Single peptide differences between
 γ -globulins of different genetic types.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 51 (1964) 1007
- 85 MILGROM, F. , DUBISKI, ST. , WOZNICZKO, G.: Human
sera with "Anti-Antibody"
Vox Sang. 1 (1956) 172
- 86 MILSTEIN, C.: Variations in amino-acid sequence
near the disulfide bridges of Bence-Jones proteins.
Nature 209 (1966) 370
- 87 MILSTEIN, C.P. , STEINBERG, A.G. , McLAUGHLIN, C.L. ,
SOLOMON, A.: Amino acid sequence change associated
with genetic marker Inv(2) of human immunoglobulin.
Nature 248 (1974) 160
- 88 MINO, P.: Einiges über Konstitutionslehre und
serologische Forschung.
Dtsch. Med. Wschr. 45 (1924) 1533
- 89 MORELL, A.: Uncommon Gm phenotypes in sera from
neuroblastoma patients.
J. Immunol. 118 (1977) 1083
- 90 MOUREAU, P. , BROCTEUR, J.: Les groupes des
gammaglobulines. Nouveaux facteurs individuels
et héréditaires du sang humain.
Bull. de l'acad. Roy. de méd. de Belg. 2 (1962) 147

- 91 MUIR, W.A. , STEINBERG, A.G.: On the genetics of the human allotypes Gm and Inv.
Sem. Hematol. 4 (1967) 156
- 92 MUL, N.A.J.: L-keten en Fd fragment van immuoglobulinen.
Dissertation , Utrecht , 1968
- 93 NATHENSON, G.: Development of Gm antibodies following injection of anti-Rh gamma globulin.
Transfusion 11 (1971) 302
- 94 NATHENSON, G. , SCHORR, J.B. , LITWIN, S.D.:
Gm factor fetomaternal gamma globulin incompatibility.
Ped. Res. 5 (1971) 2
- 95 NATVIG, J.B.: Gm(g) - a "new" gamma-globulin factor.
Nature 211 (1966) 318
- 96 NATVIG, J.B. , KUNKEL, H.G.: Genetic markers of human immunoglobulins. The Gm and Inv systems.
Ser. Haematol. 1 (1968) 66
- 97 NATVIG, J.B. , KUNKEL, H.G.: Evidence for deletions , duplications and hybridization among γ G heavy chain genes.
In: Protides of the biological fluids ,
17 th Colloquium 1969 (Hrsg. PEETERS, H.)
Brügge 1970
- 98 NATVIG, J.B. , KUNKEL, H.G. , YOUNT, W.J. ,
NIELSEN, J.C.: Further studies on the γ G heavy chain gene complexes , with particular reference to the genetic markers Gm(g) and Gm(n).
J. exp. Med. 128 (1968) 763
- 99 NATVIG, J.B. , KUNKEL, H.G. , JOSLIN, F.G.:
Delineation of two antigenic markers , "Non-a" and "Non-g" related to the genetic antigens of human γ globulin.
J. Immunol. 102 (1969) 611
- 100 NEVO, S.: Association of typhoid fever and response to vaccination with polymorphic systems in Man.
Protides Biol. Fluids 22 (1974) 649
- 101 NIELSEN, J.C. , HENNINGSEN, K.: Experimental studies on the determination of the Gm groups in blood stains.
Med. Sci. Law 3 (1963) 49

- 102 PIOCH,W.: Experimentelle Untersuchungen über die Temperaturamplitude von Spontan- und Immun-Blutgruppenantikörpern.
Diss. , Bonn , 1953
- 103 PODLIACHOUK,L. , JACQUELINE,F. , EYQUEM,A.: The serum factors Gm(a) , Gm(b) , Gm(x) and Gm-like in patients with chronic rheumatic affections.
Vox Sang. 10 (1965) 188
- 104 POLMAR,S.H. , STEINBERG,A.G.: Dependence of a Gm(b) antigen on the quaternary structure of human gamma globulin.
Science 145 (1964) 928
- 105 POLMAR,S.H. , STEINBERG,A.G.: The effect of the interaction of heavy and light chains of IgG on the Gm and Inv antigens.
Biochem. Genet. 1 (1967) 117
- 106 PORTER,R.R.: The structure of antibodies.
Sci. Amer. 217 (1967) 81
- 107 PRAHL,J.W.: The C-terminal sequences of the heavy chains of human IgG myeloma proteins of differing isotypes and allotypes.
Biochem. J. 105 (1967) 1019
- 108 PRAHL,J.W. , TODD,C.W.: Genetic control of rabbit H chain synthesis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 190 (1971) 161
- 109 PRESS,E.M. , HOGG,N.M.: Comparative study of two immunoglobulin G Fd-fragments.
Nature 223 (1969) 807
- 110 PROKOP,O. , GÖHLER,W.: Die menschlichen Blutgruppen.
Fischer Verl. , Stuttgart , New York , 1976
- 111 PROKOP,O. , LANDES,B. , ROSE,M.: Über den Nachweis von Gm(a) in Gallensteinen.
Kriminalistik und forens. Wiss. 5 (1971) 83
- 112 RITTER,H. , ROPARTZ,C. , ROUSSEAU,P.-Y. , RIVAT,L. , BÄHR,M.L.: Zur Formalgenetik und Populationsgenetik des Gammaglobulinpolymorphismus Inv (Merkmale Inv(1) und Inv(a)).
Acta genet. 14 (1964) 15

- 113 RIVAT,L.: Systemes Gm, Inv, Isf et immuno-
globulinopathies. Thesis.
Centre Departmental de Transfusion Sanguine
et de Genetique Humain. Rouen , 1967
- 114 RIVAT,L. , ROPARTZ,C. , BUITIN,P. , CRUCHAUD,A.:
Genetic control of deficiencies in γ G subclasses
observed among families with hypogamma-
globulinemia.
Nature 225 (1970) 1136
- 115 ROPARTZ,C.: Les groupes seriques Gm.
Rev. franc. Etud. clin. biol. 5 (1960) 933
- 116 ROPARTZ,C.: Serum groups defined by agglutination
inhibition tests. Gm groups and Inv groups.
Vox Sang. 7 (1962) 385
- 117 ROPARTZ,C. , LENOIR,J.: Les antiglobulines
humaines presentes dans les serums de sujets
normaux. Frequence et caracteristiques
serologiques.
Rev. d'hematol. 15 (1960) 40
- 118 ROPARTZ,C. , LENOIR,J. , HEMET,Y. , RIVAT,L.:
Possible origins of the anti-Gm-sera.
Nature 188 (1960) 1120
- 119 ROPARTZ,C. , LENOIR,J. , RIVAT,L.: A new
inheritable property of human sera: the
InV factor.
Nature 189 (1961) 586
- 120 ROPARTZ,C. , ROUSSEAU,P.Y. , RIVAT,L. ,
LENOIR,J.: Etude genetique du facteur serique
Inv: frequence dans certaines populations.
Rev. franc. Etud. clin. biol. 6 (1961) 374
- 121 ROPARTZ,C. , ROUSSEAU,P.Y. , RIVAT,L.:
Essai d'interpretation quantitative de
qualites des reactifs anti-Gm.
Rev. franc. Etud. clin. biol. 6 (1961) 591
- 122 ROPARTZ,C. , RIVAT,L. , ROUSSEAU,P.Y.:
Le Gm(b) et ses problemes.
Vox Sang. 8 (1963) 717
- 123 ROPARTZ,C. , RIVAT,L. , ROUSSEAU,P.Y.:
Deux nouveaux facteurs dans les systemes
hereditaires de gamma-globuline: le Gm(e)
et l'InV(1).
Proc. 9th. Congr. int. Soc. Blood Transf.
Mexico 1964 , S. 455

- 124 ROPARTZ,C. , VIERUCCI,A. , RIVAT,L. ,
ROUSSEAU,P.Y.: Simultaneous presence of
anti- Gm and anti- Inv in a polytransfused
patient.
Rev. franc. Etud. clin. biol. 9 (1964) 977
- 125 ROPARTZ,C. , ROUSSEAU,P.Y. , RIVAT,L.:
Hypotheses sur la genetique formelle du systeme
Gm chez les Caucasiens.
Humangenetik 1 (1965) 483
- 126 ROPARTZ,C. , RIVAT,L. , ROUSSEAU,P.Y. ,
FUDENBERG,H.H. , MOLTER,R. , SALMON,C.:
Seven new human serum factors presumably
supported by the gamma globulins.
Vox Sang. 11 (1966) 99
- 127 ROPARTZ,C. , ROUSSEAU,P.Y. , RIVAT,L. ,
RIVAT,C.: Un nouveau facteur du systeme Gm:
le Gm(18).
Rev. franc. Etud. clin. biol. 12 (1967) 443
- 128 ROPARTZ,C. , FUDENBERG,H.H. , RIVAT,L. ,
ROUSSEAU,P.Y. , LEBRETON,J.P.: Un troisieme
locus participant a la synthese des γ G: l'ISf.
Rev. franc. Etud. clin. biol. 12 (1967) 267
- 129 ROPARTZ,C. , RIVAT,L. , RIVAT,C. , ROUSSEAU,P.Y.:
Some problems raised by the ISf system of
human immunoglobulins.
Vox. Sang. 14 (1968) 458
- 130 ROSE,H.M. , RAGAN,C. , PEARCE,E. , LIPMAN,M.O.:
Differential agglutination of normal and
sensitized sheep erythrocytes by sera of patients
with rheumatoid arthritis.
Proc. Soc. exp. Biol. 68 (1948) 1
- 131 RUFFIE,J. , FERNET,P. , DURRIEU-VARSI,M.:
Possibilites de quatre genes principaux:
Gm(a), Gm(b), Gm(ax), Gm(ab) dans les populations
caucasoides.
C. R. Acad. Sci. 259 (1964) 2147
- 132 SAGAN,Z. , FÜNFHAUSEN,G.: Gm group characteristics
in blood stains.
Arch. Immunol. Therap. Exp. 13 (1965) 149
- 133 SALZANO,F.M. , STEINBERG,A.G. , TEPPENHART,M.A.:
Gm and Inv allotypes of Brazilian Cayapo Indians.
Amer. J. Hum. Genet. 25 (1973) 167

- 134 SCHANFIELD, M.S. , FUDENBERG, H.H.: Gm(Ray) , a new allotypic marker on human IgG₃.
Vox Sang. 26 (1974) 133
- 135 SCHANFIELD, M.S. , WELLS, J.V. , FUDENBERG, H.H.: Immunoglobulin allotypes and response to tetanus toxoid in Papua , New Guinea.
J. Immunogenet. 6 (1979) 311
- 136 SCHLESINGER, D. , LUCZKIEWICZ-MULCZYKOWA, A.: Occurrence of γ -globulin-like antigens in Bacteria.
Arch. Immunol. Ther. Exp. 19 (1971) 688
- 137 SCHWERD, W. (Hrsg): Kurzgefaßtes Lehrbuch der Rechtsmedizin für Mediziner und Juristen.
Deutscher Ärzte-Verl. , Köln-Lövenich , 1976
- 138 SPEISER, P.: Über Antikörperbildung von Säuglingen und Kleinkindern gegen mütterliches γ_2 -Globulin. Ein bisher unbekanntes , dem Erythroblastose-mechanismus konträres Phänomen mit anscheinend immunogenetisch obligatem Charakter.
Wien. med. Wschr. 113 (1963) 966
- 139 SPEISER, P. , MICKERTS, D. , PAUSCH, V. , MAYR, W.R.: Anti-Gm-Bildung als obligater Mechanismus.
Wien. klin. Wschr. 82 (1970) 705
- 140 STEINBERG, A.G.: Studies on the Gm factors: comparison of the agglutinators in serum from patients with rheumatoid arthritis and in serum from healthy donors.
Arthr. and Rheum. 5 (1962) 331
- 141 STEINBERG, A.G.: Progress in the study of genetically determined human gamma globulin types (the Gm and Inv groups).
Progr. Med. Genet. 2 (1962) 1
- 142 STEINBERG, A.G.: Genetic variations in human immunoglobulins: The Gm and Inv types.
In: GREENWALT, T.J. (Hrsg.): Advances in Immunogenetics. Lippincott , Philadelphia , 1967 , S. 75.
- 143 STEINBERG, A.G.: Contribution of the Gm and Inv allotypes to the characterization of human populations.
Israel. J. med. Sci. 9 (1973) 1249
- 144 STEINBERG, A.G. , GOLDBLUM, R.: A genetic study of the antigens associated with the Gm(b) factor of human gamma globulin.
Amer. J. hum. Genet. 17 (1965) 133

- 145 STEINBERG, A.G. , ROSTENBERG, J.: Inv(1) allotype: effect of immunoglobulin G heavy chain subtype on its expression.
Science 164 (1969) 1072
- 146 STEINBERG, A.G. , WILSON, J.A.: Studies on hereditary gamma globulin factors: evidence that Gm(b) in whites and Negroes is not the same and that Gm-like is determined by an allele at the Gm locus.
Amer. J. hum. Genet. 15 (1963) 96
- 147 STEINBERG, A.G. , WILSON, J.A.: Hereditary globulin factors and immune tolerance in Man.
Science 140 (1963) 303
- 148 STEINBERG, A.G. , GILES, B.D. , STAUFFER, R.: A Gm-like factor present in Negroes and rare or absent in whites; its relation to Gm^a and Gm^x.
Amer. J. hum. Genet. 12 (1960) 44
- 149 STEINBERG, A.G. , STAUFFER, R. , BOYER, S.H.: Evidence for a Gm^{ad} allele in the Gm system of American Negroes.
Nature 188 (1960) 169
- 150 STEINBERG, A.G. , WILSON, J.A. , LANSET, S.: A new human gamma globulin factor determined by an allele at the Inv locus.
Vox Sang. 7 (1962) 151
- 151 STEINBERG, A.G. , MUIR, W.A. , MCINTIRE, S.A.: Two unusual Gm alleles: Their implications for the genetics of the Gm antigens.
Amer. J. hum. Genet. 20 (1968) 258
- 152 STIEHM, E.R. , AMMANN, J.A. , CHERRY, J.D.: elevated cord macroglobulins in the diagnosis of intrauterine infections.
New Engl. J. Med. 275 (1966) 971
- 153 STRÄSSLE, R. , ALPSTÄG, H. , MIESCHER, P.: Globulin turnover in patients suffering from rheumatoid arthritis.
In Immunopathology , 1st International Symposium Basel/Seelisberg.
Benno Schwabe , Basel , 1958
- 154 TERRY, W.D. , FAHEY, J.L.: Subclasses of human γ_2 -globulin based on differences in the heavy polypeptide chains.
Science 146 (1964) 400

- 155 TERRY, W.D. , FAHEY, J.L. , STEINBERG, A.G.:
Gm and Inv factors in subclasses of human IgG.
J. exp. Med. 122 (1965) 1087
- 156 THORPE, N.O. , DEUTSCH, H.F.: Studies on papain
produced subunits of human γ G globulins.
II. Structures of peptides related to the genetic
Gm activity of γ G globulin Fc fragments.
Immunochemistry 3 (1966) 329
- 157 TODD, C.W. , INMAN, F.P.: Comparison of the allotypic
combining sites on H- chains of rabbit IgG and IgM.
Immunochemistry 4 (1967) 407
- 158 VAN FURTH, R.: Discussion.
In: Ontogeny of Immunity (SMITH, R.T. , GOOD, R.A. ,
MIESCHER, P. , HRSG.) S. 76
University of Florida Press, Gainesville, 1967
- 159 VAN FURTH, R. , SCHMIT, H.R.E. , HIJMAN, W.:
Differentiation of immunoglobulin containing
cells in human peripheral blood.
In: Ontogeny of Immunity (SMITH, R.T. , GOOD, R.A. ,
MIESCHER, P. Hrsg.) S. 58
University of Florida Press, Gainesville, 1967
- 160 VAN LOGHEM, E.: Human anti-human gammaglobulins-
their specificity and function.
In: Wenner-Gren Center International Symposium
Ser. Vol.17 (1970) , (GRUBB, R. , SAMUELSSON, G.
Hrsg.)
Pergamon Press, New York, London
- 161 VAN LOGHEM, E. , DE LANGE, G: "Non-b" , antigenic
determinant of IgG.
Vox Sang. 22 (1972) 193
- 162 VAN LOGHEM, E. , GROBBELAAR, B.G.: A new genetic
marker of human IgG₃ immunoglobulins.
Evolutionary dissociation of Gm allotypes.
Vox. Sang. 21 (1971) 405
- 163 VAN LOGHEM, E. , MARTENSSON, L.: Genetic (Gm)
determinants of the γ 2c (Vi) subclass of
human IgG immunoglobulins.
Vox Sang. 13 (1967) 369
- 164 VAN LOGHEM, E. , NATVIG, J.B.: Uncommon Gm gene
complexes.
Vox Sang. 18 (1970) 421

- 165 VAN LOGHEM, E. , NATVIG, J.B. , MATSUMOTO, H.:
Genetic markers of immunoglobulins in Japanese
families. Inheritance of associated markers
belonging to one IgA and three IgG subclasses.
Ann. Hum. Genet. 33 (1970) 351
- 166 VAN LOGHEM, E. , WANG, A.C. , SHUSTER, J.:
A new genetic marker of human immunoglobulins
determined by an allele at the $\alpha 2$ locus.
Vox Sang. 24 (1973) 481
- 167 VIERUCCI, A.:
Gm groups and anti- Gm antibodies in children
with Cooley's anaemia.
Vox Sang. 10 (1965) 82
- 168 VIERUCCI, A. , VARONE, D. , INGIULLA, A.:
La sintesi delle immunoglobuline del tipo
IgG (7S) nel periodo fetoneonatale studiata
mediante l'impiego dei marcatori genetici Gm.
Riv. Clin. pediat. 74 (1964) 505
- 169 VOS, G.H. , KIRK, R.L. , STEINBERG, A.G.:
The distribution of the gamma globulin types
Gm(a), Gm(b), Gm(x) and Gm-like in South and
South-east Asia and Australia.
Am. J. Hum. Genet. 15 (1963) 44
- 170 VYAS, G.N. , FUDENBERG, H.H.: Immunogenetic
study of Am(1), the first allotype of
human IgA.
Clin. Res. 17 (1969) 469
- 171 VYAS, G.N. , FUDENBERG, H.H.: Am(1), the first
genetic marker of human immunoglobulin A.
Proc. Nat. Acad. Sci. 64 (1969) 1211
- 172 WAALER, E.: On occurrence of factor in human
serum activating specific agglutination of
sheep blood corpuscles.
Acta path. microbiol. scand. 17 (1940) 172
- 173 WALLER, M.V. , VAUGHAN, J.H.: Use of anti-Rh
sera for demonstrating agglutination activating
factors in rheumatoid arthritis.
Proc. Soc. exper. Biol. 92 (1956) 198
- 174 WALLER, M. , HUGHES, R.D. , TOWNSEND, J.I. ,
FRANKLIN, E.C. , FUDENBERG, H.H.:
New serum group, Gm(p).
Science 142 (1963) 1321

- 175 WALLER,M. , TOONE,E.C. , VAUGHAN,E.: Study of rheumatoid factor in a normal population. Arthr. and Rheum. 7 (1964) 513
- 176 WALLER,M. , MULLINAUX,F. , TOONE,E.C. , THUNMAN,L.: A study of rheumatoid factor titers in patients receiving plasma and gamma globulin. Arthr. and Rheum. 8 (1965) 50
- 177 WANG,A.C. , FUDENBERG,H.H.: Genetic control of gamma chain synthesis: A chemical and evolutionary study of the Gm(a) factor of immunoglobulins. J. molec. Biol. 45 (1969) 493
- 178 WELLS,J.V. , BLEUMERS,J.F. , FUDENBERG,H.H.: Human anti-IgM iso-antibodies: Detection of IgM allotypic markers. Proc. Nat. Acad. Sci. 70 (1973) 827
- 179 WILSON,J.A. , STEINBERG,A.G.: Antibodies to gamma globulin in the serum of children and adults. Transfusion 5 (1965) 516
- 180 WU,T.T. , KABAT,E.A.: An analysis of the sequences of the variable regions of Bence-Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity. J. exp. Med. 132 (1970) 211

Zum Abschluß möchte ich nicht versäumen , Herrn Prof. Dr. Jungwirth für die Überlassung des Themas , die zahlreichen Anregungen und die zuvorkommende Betreuung zu danken.

Den Mitarbeitern des serologischen Labors , Frau Jungwirth und Frau Corsepius , danke ich für die freundliche Unterstützung und die großzügigen Arbeitsmöglichkeiten während der experimentellen Durchführung.

Dank schulde ich auch dem Ärztlichen Direktor des Blutspendedienstes vom Bayerischen Roten Kreuz, Herrn Dr. Gathof , für die Bereitstellung der Probanden- und Testseren.

LEBENS LAUF

Geboren wurde ich am 1. Mai 1951 in Neukirchen v. Wald / Niederbayern als einziges Kind des Oberlehrers Otto Friedl und seiner Ehefrau Anna , geb. Bugl.

Meine Kindheit verbrachte ich in Waldkirchen und besuchte dort von 1957 bis 1962 die Volksschule. Im September 1962 erfolgte mein Übertritt in den neusprachlichen Zweig des Gisela-Gymnasiums Passau-Niedernburg , wo ich am 19. Juni 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität München das Studium der Humanmedizin , welches ich am 29. November 1979 mit dem Staatsexamen abschloß.

Die Approbation als Ärztin wurde mir am 21. Dezember 1979 durch das Bayerische Staatsministerium des Innern erteilt.

Nach Studienende nahm ich am Institut für Rechtsmedizin der Universität München meine Dissertationsarbeit auf.

Seit dem 8. September 1978 bin ich mit dem Arzt Dr. Konrad Nibler verheiratet.

